

Contribution à l'étude des corrélations entre auto-anticorps anti-organes multiples

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 18 Juin 1968

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Madame Paulette CUILLIÈRE

Née COMPAROIS

le 25 Février 1940 à GIROMAGNY (Territoire de Belfort)

Ancienne Externe des Hôpitaux

Examineurs de la Thèse:

MM. HERBEUVAL, <i>Professeur</i>	Président
WOLFF, <i>Professeur</i>	} Juges
RAUBER, <i>Professeur à titre personnel</i>	
CUNY, <i>Professeur sans Chaire</i>	

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'étude des corrélations entre auto-anticorps anti-organes multiples

THÈSE

présentée et soutenue publiquement

le 18 Juin 1968

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

par

Madame Paulette CUILLIÈRE

Née COMPAROIS

le 25 Février 1940 à GIROMAGNY (Territoire de Belfort)

Ancienne Externe des Hôpitaux

Examineurs de la Thèse:

MM. HERBEUVAL, <i>Professeur</i>	Président
WOLFF, <i>Professeur</i>	} Juges
RAUBER, <i>Professeur à titre personnel</i>	
CUNY, <i>Professeur sans Chaire</i>	

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

1969



Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. C. BURG

Doyens honoraires

MM. LUCIEN, SIMONIN

Professeurs honoraires

MM. JEANDELIZE, SANTENOISE, CHAILLEY-BERT, HAMANT, MUTEL, FRANCK,
MELNOTTE, VERMELIN, HOUPERT, BODARD.

PROFESSEURS

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN
Bactériologie et Parasitologie	M. HELLUY
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BERTRAND
Clinique chirurgicale infantile	M. BEAU
Clinique chirurgicale C	M. GROSDIDIER
Clinique dermato-syphiligraphique	M. BEUREY
Clinique médicale A	M. HERBEUVAL
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique de neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Clinique de neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Clinique obstétricale	M. HARTEMANN J.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN
Clinique de pneumo-phtisiologie	M. LAMY
Clinique rhumatologique	M. LOUYOT
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Embryologie	M. DOLLANDER
Histologie	M. LEGAIT
Hydrologie thérapeutique et pharmacologique ..	M. LAMARCHE
Hygiène et médecine sociale	M. SENAULT
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation	M. PIERQUIN
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD
Pathologie médicale	M. HARTEMANN P.

Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL
Physique	M. BURG
Clinique chirurgicale traumatologique	M. M. SOMMELET
Thérapeutique	M. FAIVRE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. DUREUX, de LAVERGNE, RAUBER, PIERSON, CUNY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. CORDIER, CUNY, GROSS, LARCAN, PAYSANT, RIBON, RICHON, SCHMITT, BOUVEROT, TRIDON.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et chirurgie générale	N.
Anatomie pathologique	N.
Anesthésiologie	M. PICARD
Bactériologie	M. BURDIN
Carcinologie	M. CHARDOT
Chimie	M. NABET
Chirurgie	M. BESSOT
Electroradiologie	N.
Electroradiologie	Mme TREHEUX
Electroradiologie	M. BERNADAC
Electroradiologie	M. HOFFEL
Hématologie	M. STREIFF
Hématologie	M. PETERS
Histologie	M. GRIGNON
Hygiène	M. FOLIGUET
Médecine et thérapeutique	M. BABEAU
Médecine et thérapeutique	M. GAUCHER
Médecine et thérapeutique	M. GILGENKRANTZ
Médecine et thérapeutique	M. GRILLIAT
Médecine et thérapeutique	N.
Médecine légale	M. de REN
Neuro-chirurgie	M. MONTAUT
Neurologie et psychiatrie	M. LAXENAIRE
Pathologie expérimentale	M. LACOSTE
Pharmacologie	N.
Pédiatrie et puériculture	M. MANCIAUX
Pneumo-physiologie	M. ANTHOINE
Physiologie	M. BOULANGÉ
Physiologie	M. BOURA
Physique	M. MARTIN
Physique	M. ROBERT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. MICHON
Chirurgie	N
Chirurgie	M. PREVOT
Chirurgie	M. VICHARD
Chirurgie	M. FRISCH
Médecine	M. HURIET
Médecine légale et médecine du travail	M. PERNOT
Ophthalmologie	N.
Oto-rhino-laryngologie	M. WAYOFF

AGRÉGÉS LIBRES

MM. ANDRÉ, ARNULF, ALGAN.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR HERBEUVAL

Professeur de Clinique Médicale

Trois années passées dans son laboratoire de Recherche Médicale, ont été pour nous pleines d'expérience.

Nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances médicales, la clarté de son esprit, ses compétences dans le domaine de la recherche.

Nous lui sommes reconnaissante de l'accueil qu'il nous a réservé à notre entrée, des conseils bienveillants qu'il nous a prodigués pendant trois ans.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait de présider notre thèse.

Que ce soit pour nous l'occasion de lui exprimer notre profonde gratitude.

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR WOLFF

Professeur de Chimie Biologique
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Grâce à son aide bienveillante, nous avons pu élargir le champ de notre étude. C'est en effet dans son Laboratoire de Chimie Biologique que la recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque a été effectuée.

Qu'il nous soit permis, de lui exprimer ici, notre respectueuse gratitude,

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUBER

Professeur à titre personnel

Il a su, durant deux années de nos études médicales, nous faire pénétrer avec intérêt dans le domaine vaste et passionnant de l'Anatomie Pathologique.

Que ce travail soit pour nous l'occasion de l'assurer de notre profond respect.

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNY

Professeur sans chaire

Nous avons pu apprécier au cours de nos études à la Faculté la précision et la clarté de son enseignement.

Son intérêt pour la Recherche Médicale a été pour nous une aide très précieuse.

Un grand nombre de sérums testés dans ce travail, proviennent en effet de son Service.

Nous l'assurons de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres à la Faculté
A nos Maîtres dans les Hôpitaux
A nos Maîtres d'Externat

MONSIEUR LE PROFESSEUR THOMAS
MONSIEUR LE PROFESSEUR ANTOINE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRIMAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARTEMANN
MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL
MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAVERGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR DUHEILLE

Il nous a initiée à la recherche.

Nous avons été heureuse de bénéficier de la clarté de son enseignement, de son esprit de méthode, de sa logique rigoureuse.

Ses connaissances dans le domaine médical, son enthousiasme pour les voies nouvelles de la recherche font notre admiration.

Durant trois années, nous avons pu apprécier ses qualités humaines, sa disponibilité, sa gentillesse, sa bonté.

Nous lui devons beaucoup, dans l'édification de ce travail.

Qu'il en soit ici, très sincèrement remercié.

A tous ceux qui ont collaboré à notre thèse

A MA BELLE-SŒUR : MADAME M.L. CUILIERE

Trois années de travail en commun ont encore resserré les liens qui nous unissent. Son expérience et sa maîtrise des techniques de laboratoire, ont été pour nous une aide précieuse.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre affection.

AU DOCTEUR NICOLAS

Nous le remercions très sincèrement de la collaboration qu'il a bien voulu apporter à ce travail, en effectuant la recherche des anticorps anti-facteur intrinsèque au Laboratoire de Chimie Biologique.

A MADEMOISELLE BERTRAND

Nous avons apprécié sa gentillesse.

Nous la remercions de son efficace collaboration.

A MADEMOISELLE GENY

Nous la remercions très sincèrement pour sa serviabilité et la qualité de son travail.

A MADEMOISELLE RICHARD

Nous avons soumis à dure épreuve ses talents de secrétaire.

Nous la remercions très sincèrement.

ET A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE

A MES PARENTS

*Vous m'avez toujours tendrement entourée.
Vous vous êtes imposés de nombreux sacrifices, pour me faire parvenir à ce jour.
Que ce soit pour moi l'occasion de vous
redire toute mon affection.*

A MES BEAUX-PARENTS

*Vous m'avez accueillie de tout cœur au sein
de votre famille.
Que ce jour soit pour moi l'occasion de
vous assurer de toute mon affection.*

A MON MARI

*Nous avons fait toutes nos études médicales
ensemble. Que ce travail soit le gage de tout
mon amour.*

A MES ENFANTS

CYRILLE, ANNE et VALÉRIE

Ils font mon bonheur.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A MES BEAUX-FRÈRES ET BELLES-SŒURS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

Nous sommes très heureux de pouvoir remercier ici

LA LIGUE NATIONALE
CONTRE LE CANCER

qui nous a accordé une bourse de recherche et nous a ainsi permis
de consacrer toutes nos activités à la poursuite de notre travail.

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes Condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les Malades, mes Confrères et la Société.

Introduction

Les notions d'auto-anticorps et de maladies auto-immunes sont apparues au début de ce siècle avec la démonstration par CHAUFFARD et VINCENT (45) en France, et par DONATH et LANDSTEINER (59) en Autriche, du rôle joué par les facteurs immunologiques dans certaines maladies.

Après une longue période de sommeil, l'immunopathologie trouve en 1946 un regain d'actualité avec les travaux de LOUTIT (143), puis ceux de HARGRAVES et surtout de HASERICK (106).

Une nouvelle étape est franchie en 1956 par deux groupes de chercheurs rassemblés les uns autour de DONIACH et ROITT (192), les autres autour de WITEBSKY et ROSE (232).

Purement hématologique jusqu'alors, le domaine de l'auto-immunité s'étend à la pathologie tissulaire.

Aux affections thyroïdiennes, viennent s'ajouter successivement les atteintes gastriques, surrénaliennes, hépatiques, cutanées. Il n'est plus guère d'organes aujourd'hui qui n'aient été soumis aux investigations immunologiques.

Au fur et à mesure que s'accroissaient les possibilités techniques, les faits apparaissent de plus en plus complexes.

Dans certains cas, le sérum d'un même sujet réagissait non seulement avec l'organe malade mais avec plusieurs autres.

Quels liens unissaient ces réactions multiples ?

Plusieurs hypothèses s'offraient à l'esprit. Ou, il s'agissait d'un auto-anticorps unique réagissant avec un même

antigène porté par des organes différents (ou donnant des réactions croisées avec des antigènes de structure voisine répartis dans ces différents organes).

Ou bien, on était en présence de multiples auto-anticorps, chacun étant spécifique d'un antigène d'organe.

C'est ce problème que nous avons tenté de résoudre dans le cas où coexistaient des anticorps anti-thyroïdiens, anti-muqueuse gastrique et éventuellement anti-surréna-liens et pancréatiques.

Historique

L'association de plusieurs maladies connues aujourd'hui pour être d'étiologie auto-immune a été signalée depuis longtemps sur le plan clinique et anatomo-pathologique.

Le plus important travail effectué dans ce domaine, est celui de BASTENIE en 1937 (17). Dès ce moment, sont démontrés les rapports étroits qui unissent les affections thyroïdiennes, l'atrophie de la muqueuse gastrique biermérianne et les dégénérescences pancréatiques ou surrénaliennes. Ces différentes lésions peuvent coexister chez un même malade.

Fait plus important, elles présentent des caractères histologiques communs : l'infiltration lymphoplasmocytaire qui envahit et détruit les organes.

Ces notions allaient trouver une confirmation immunologique après la découverte des auto-anticorps anti-organes : anti-thyroïdiens en 1956 (192 - 232), anti-cellules pariétales gastriques en 1962 (213). En 1963, DONIACH et Coll. étudient les relations immunologiques entre la pathologie thyroïdienne et l'anémie pernicieuse (67), confirmant les travaux de MARKSON et MOORE effectués l'année précédente (163). Cette parenté immunologique s'étend au diabète (126) et à la maladie d'Addison (30 - 32).

Dans ce groupe d'affections, à la multiplicité des réactions sérologiques correspond la pluralité des atteintes anatomo-pathologiques tissulaires, même si leur expression clinique n'est pas toujours manifeste.

Il existe une seconde catégorie de malades, dont les sérums réagissent positivement vis-à-vis de nombreux tissus: cela est dû à ce que l'auto-antigène en cause est porté par un organite intracellulaire: noyau, mitochondries, dont la structure est identique dans tout un groupe d'organes. Les sérums étudiés par GAJDUSEK en 1958 à l'aide de la réaction de déviation du complément pourraient appartenir à cette catégorie (90). Une analyse plus précise de ces faits a été présentée par MACKAY (156 - 155) et par DONIACH et SHERLOCK (69).

Nous mettons à part, les faits rapportés par DEICHER, HOLMAN et KUNKEL au cours du lupus érythémateux disséminé (LED) et des affections apparentées (55). Ces auteurs constatent, en effet, que les sérums de lupiques dévient le complément en présence de fractions cytoplasmiques isolées par centrifugation différentielle provenant des organes les plus divers.

Il est curieux que ces résultats n'aient jamais pu être confirmés par la méthode d'immunofluorescence.

Les observations accumulées au cours de ces dernières années démontrent donc, que le fait qu'un même sérum réagisse avec plusieurs organes, peut avoir des significations très diverses.

Plurigénicité d'un même organe

A la complexité histologique des organes, correspond une complexité immunologique que mettent bien en évidence les expériences d'hétéro-immunisation.

Un sérum de lapin anti-organe humain détecte couramment plus d'une vingtaine d'antigènes (81). Toutes ces substances ne sont pas susceptibles de se transformer en auto-antigène. Seules quelques-unes ont vu leur responsabilité démontrée au cours des affections auto-immunes.

D'autre part, les techniques dont nous disposons pour mettre en évidence une réaction auto-immune, reposent sur des principes très divers; les unes sont purement sérologiques: elles détectent les précipitines, les agglutinines, les anticorps déviant le complément. D'autres sont biologiques, elles traduisent l'activité destructive (cytotoxicité) (122) ou stimulante (Long Acting Thyroid Stimulator: L.A.T.S.) (4 - 166) des auto-anticorps.

Il est rare que les antigènes utilisés dans ces réactions soient des substances chimiquement définies. Le plus souvent, il s'agit de l'organe entier dont on utilise un broyat, une coupe, une culture de tissus. Dans ces conditions, un résultat positif signifie simplement que le sérum a réagi avec un ou plusieurs des multiples auto-antigènes que contenait le substrat.

Nous tenterons ici de faire l'inventaire des différents auto-antigènes rencontrés au cours de notre expérience personnelle, ou décrits par les auteurs qui ont étudié les organes utilisés dans le présent travail.

I. — GLANDE THYROÏDE

Les auto-antigènes thyroïdiens se répartissent dans deux territoires distincts: la colloïde des vésicules et le cytoplasme de l'épithélium glandulaire.

A — *Colloïde*

Deux constituants sont auto-antigéniques: la thyroglobuline qui est l'un des rares auto-antigènes chimiquement défini, et une autre substance dénommée CA2 par DONIACH et Coll. (16). Le CA2 n'a pu être caractérisé avec certitude; il s'agirait peut-être d'une protéase (194).

B — *Cytoplasme*

Deux méthodes permettent la mise en évidence d'anticorps réagissant avec les constituants cytoplasmiques considérés globalement: l'immunofluorescence et la déviation du complément (216). Quoique parallèles, leurs résultats ne sont pas superposables: tous les anticorps anticytoplasmiques ne dévient pas le complément. Cette propriété doit être rattachée plus à la nature des anticorps qu'à celle des antigènes.

Quoi qu'il en soit, il est possible de démontrer par ces méthodes, que le cytoplasme contient au moins deux types d'antigènes. L'un se trouve concentré dans la fraction microsomiale et plus précisément dans son constituant membranaire (194), l'autre est localisé dans la fraction mitochondriale (69).

D'autre part, certains autres anticorps exercent une action sur les cellules thyroïdiennes intactes, soit cultivées *in vitro* (122), soit même, en place dans l'organisme entier: ce sont les anticorps cytotoxiques et le L.A.T.S.

On sait que les anticorps ne pénètrent pas dans les cellules vivantes (175). Il est donc logique de penser qu'ils ne peuvent agir sur celles-ci que dans la mesure où ils se

fixent sur des antigènes de surface, portés par la membrane cytoplasmique. Nous ne savons pas, pour l'instant, si ces antigènes de surface sont différents des antigènes intra-cellulaires. Les différentes tentatives effectuées pour élucider ce problème dans le cas du L.A.T.S. par exemple, n'ont pas encore abouti à des résultats concluants.

II. — ESTOMAC

Les constituants de la muqueuse gastrique les plus antigéniques sont la cellule pariétale et sa sécrétion: le facteur intrinsèque (F.I.).

Deux fractions cytoplasmiques au moins réagissent avec les auto-anticorps: la fraction microsomiale, et la fraction mitochondriale. Dans la fraction microsomiale, les auto-antigènes sont portés par les constituants membranaires (20). Le facteur intrinsèque n'a pas encore été employé sous forme de substances chimiquement définies, au cours des travaux d'immunopathologie. Les procédés utilisés ont cependant permis de montrer qu'au moins deux éléments de sa structure moléculaire étaient doués de propriétés auto-antigéniques: le site fixateur de la vitamine B₁₂ et un ou plusieurs autres sites éloignés de cet emplacement (1 - 2 - 3 - 10 - 131).

III. — SURRÉNALE

Deux types d'auto-antigènes ont été localisés dans la fraction microsomiale du cortex surrénalien: L'un est étroitement spécifique de cette glande: c'est avec lui que réagissent près de 50 % des sérums de malades, atteints d'insuffisances surrénales chroniques idiopathiques.

L'autre type d'antigène microsomial, est commun à toutes les glandes endocrines sécrétant les hormones stéroïdes. Il provoque plus rarement la formation d'auto-anticorps (2 cas sur 40 Addisoniens pour ANDERSON et GOURDIE) (96).

Enfin, les mitochondries du cortex surrénal réagissent avec les auto-anticorps anti-mitochondriaux décrits au cours de certaines affections hépatiques (69).

Jusqu'à présent, l'on n'a pas encore observé d'auto-anticorps contre la médullo-surrénale.

IV. — FACTEUR ANTI-NUCLÉAIRE

Jusqu'à présent, les anticorps anti-nucléaires observés chez l'homme se sont montrés dépourvus de spécificité d'organe et d'espèce, si l'on met à part les nucléo-agglutinines naturelles actives contre les noyaux d'érythrocytes d'oiseaux découverts par DELAUNAY et Coll. (55 bis).

De nombreux constituants nucléaires sont doués de propriétés auto-antigéniques et chaque sérum ne réagit qu'avec un nombre limité d'entre eux. Les aspects observés en immuno-fluorescence le suggèrent déjà par la variété des images obtenues. Coloration uniforme, pointillés du nucléoplasme, fluorescence limitée à la membrane ou aux nucléoles, sensibilité plus ou moins grande aux fixateurs, stabilité ou diffusibilité du substrat (22).

Les méthodes immunochimiques confirment cette diversité. L'auto-antigène peut être l'acide désoxyribonucléique (A.D.N.) pur, à l'état natif ou dénaturé par la chaleur (41). Ce peut être une nucléoprotéine, une histone, ou une protéine non liée aux acides nucléiques, telle que la glycoprotéine décrite par HOLMAN (120).

Un même sérum peut contenir une ou plusieurs variétés de facteurs anti-nucléaires. Lorsqu'ils sont de type différent, il suffit de tester par immunofluorescence une gamme de dilutions de sérums pour s'en apercevoir. Il est très fréquent de voir un sérum donner une coloration homogène à l'état pur, et ne plus donner qu'une coloration pointillée lorsque la dilution est suffisante.

Ces quelques exemples illustrent la façon dont l'organisme s'immunise contre lui-même. Un plus ou moins

grand nombre de constituants échappent à la tolérance immunitaire et induisent la formation d'auto-anticorps d'une remarquable spécificité.

Selon l'organite cellulaire devenu auto-antigénique, les auto-anticorps ne réagissent qu'avec un seul organe (anticorps anti-microsomes), ou avec plusieurs (anti-mitochondries, anti-noyaux).

Auto-immunisation multiple

Les réactions sérologiques qui viennent d'être envisagées, étroitement spécifiques d'un seul organe ou d'un organite intra-cellulaire, ont fait l'objet de nombreuses études. Leurs auteurs font incidemment allusion, au fait que certains de leurs sérums réagissent avec plusieurs organes. La fréquence de ces cas varie avec les techniques employées, le recrutement des malades et les organes étudiés.

Certaines techniques, telles que la déviation du complément donnent des taux très élevés de réactions croisées entre organes. GAJDUSEK rapporte ainsi que 30 % des sérums réagissent avec au moins deux organes. On ne peut cependant accepter ces résultats sans réserve, en raison du nombre des facteurs difficilement contrôlables qui interviennent dans la réaction.

D'autres techniques plus précises donnent des taux encore très largement significatifs. C'est le cas de la méthode d'immunofluorescence indirecte, qui permet une localisation cytologique des auto-antigènes.

Notre statistique personnelle porte sur 1 365 sérums de sujets hospitalisés pour des affections diverses, en majeure partie endocriniennes. Nous y relevons que 131 sérums réagissent simultanément avec la thyroïde et la muqueuse gastrique. C'est d'ailleurs là, le type de réactions croisées le plus fréquemment décrit dans la littérature.

D'autres associations peuvent se rencontrer. Nous y reviendrons dans le cours de notre travail.

Chaque fois qu'un sérum réagit avec plusieurs organes, une question se pose: est-ce dû à la réaction croisée d'un seul anticorps avec des antigènes voisins sinon identiques, portés par ces organes, ou à l'évolution parallèle de plusieurs maladies auto-immunes atteignant chacune un organe particulier?

La réponse qui sera apportée à ces questions aura des conséquences aussi bien pratiques que théoriques. Pour traiter un malade, il n'est pas sans intérêt de savoir si l'atteinte d'un seul organe suffit à expliquer la complexité du tableau clinique, ou si l'on se trouve en présence d'agressions multiples, évoluant chacune pour son propre compte.

Il n'a pas encore été possible de départager avec certitude les rôles respectifs des cellules immuno-compétentes et des perturbations antigéniques dans l'induction des maladies auto-immunes. Si l'on parvient à démontrer que les réactions anti-organes multiples traduisent en fait, la coexistence de plusieurs maladies indépendantes, on disposera d'un argument de poids en faveur d'une perturbation primitive du système immunocytaire,

Travaux personnels

Nous avons recherché systématiquement la présence d'auto-anticorps anti-organes multiples dans les sérums qui nous étaient adressés pour un examen immuno-pathologique.

La gamme d'organes contre lesquels ces sérums ont été testés comprenait : la thyroïde, la muqueuse gastrique, la glande surrénale et éventuellement le pancréas, le rein, le foie.

Dans tous les cas, nous avons utilisé la méthode de fluorescence indirecte de COONS (50). Lorsque cela était indiqué, nous avons mis en œuvre d'autres techniques sérologiques : l'hémagglutination passive, la double diffusion en gélose, etc...

Ce premier travail nous a permis de sélectionner un lot de sérums réagissant simultanément avec plusieurs organes. Nous avons alors procédé à des absorptions différentielles par des extraits d'organes, et nous en avons étudié les effets sur la réactivité des sérums.

Nous avons enfin tenté de préciser la signification de nos résultats sérologiques, en les confrontant avec les observations des malades.

I. — PROVENANCE DES SÉRUMS ÉTUDIÉS

1 700 sérums, adressés par les différents services du Centre Hospitalier Régional pour une recherche d'auto-anticorps, ont servi de base à notre travail. Les malades

dont ils provenaient, présentaient les affections les plus diverses. Cependant, dans la majorité des cas, le tableau clinique laissait soupçonner l'évolution d'une maladie auto-immune, le plus souvent à point de départ thyroïdien ou gastrique. Ces sérums ont été recueillis et manipulés stérilement. Après addition d'azide de sodium, ils ont été conservés soit à $+4^{\circ}$ soit à -20° .

II. — ÉTUDE SYSTÉMATIQUE DES SÉRUMS

A — *Anticorps anti-thyroïdiens*

Les anticorps anti-thyroglobuline ont été titrés par hémagglutination passive d'hématies de moutons tannées et recouvertes de thyroglobuline humaine préparée selon la méthode de DERRIEN et ROCHE (57). Nous avons suivi le mode opératoire de FULTHORPE et Coll. qui permet de stabiliser la solution d'hématies tannées pendant plusieurs semaines (89).

En plus, par immunofluorescence indirecte sur coupes de thyroïde humaine, fixées, nous avons recherché les anticorps anti-colloïde. Une fixation modérée s'avère indispensable pour retenir la thyroglobuline sur les préparations. Nous avons choisi de laisser sécher les coupes en chambre froide pendant une nuit, avant de les fixer pendant trois minutes par l'alcool éthylique à 95° . De cette façon, nous mettons en évidence les anticorps anti-thyroglobuline et anti-CA2 (III).

Les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien ont été recherchés par immunofluorescence indirecte, sur coupes de thyroïde fraîche, non fixées (III).

Dans quelques cas, l'activité « Long Acting Thyroid Stimulator (L.A.T.S.) a été mesurée par la méthode radiobiologique de MACKENZIE (169) utilisant la souris comme animal réactif.

B — *Anticorps anti-muqueuse gastrique*

Les anticorps anti-cellules pariétales ont été détectées par immunofluorescence indirecte sur coupes non fixées de muqueuse gastrique humaine (74).

Les anticorps anti-facteur intrinsèque ont pu être étudiés grâce à la collaboration du Laboratoire de Chimie Biologique (Pr. WOLFF, Dr. NICOLAS). La technique utilisée, modification de celle de GOTTLIEB (94), met en évidence les anticorps bloquant le site fixateur de la vitamine B₁₂ (256 - 236). Les conditions opératoires et en particulier les témoins incorporés, permettent de s'assurer de la spécificité de la réaction. En effet, nous nous sommes assurés, qu'aucun des sujets étudiés n'avait reçu de vitamine B₁₂ dans les jours qui ont précédé le prélèvement (125). D'autre part, aucun des sérums n'était inhibiteur à l'égard de la capacité de combinaison du suc gastrique de Biermérien (accepteur de vitamine B₁₂ dépourvu d'activité F.I.).

C — *Anticorps anti-surrénale, foie, pancréas, rein*

Ces anticorps ont été recherchés par immunofluorescence indirecte sur coupes d'organes frais, non fixées.

III. — LES ABSORPTIONS DIFFÉRENTIELLES

Lorsque, par les tests précédents, nous constatons qu'un sérum donnait des réactions positives vis-à-vis de plusieurs organes, nous avons cherché à savoir si cette réactivité croisée était due à la coexistence de plusieurs anticorps.

Après avoir neutralisé séparément la réaction des sérums contre chacun des organes, nous avons recherché si les autres réactions persistaient.

Deux antigènes ont été utilisés: la thyroglobuline et la fraction microsomiale de glande thyroïde obtenue par ultracentrifugation différentielle (117 - 194).

A — *Neutralisation des anticorps anti-thyroglobuline*

Nous avons ajouté au sérum à neutraliser des quantités croissantes d'une solution concentrée de thyroglobuline (10 mg/ml) jusqu'à extinction de la fluorescence que le sérum conférait à la colloïde sur coupe fixée.

La quantité de thyroglobuline nécessaire varie entre 1 et 2 mg par ml de sérum. On la laisse réagir pendant une nuit avec l'anti-sérum puis on élimine le précipité par centrifugation.

Dans ces conditions, nous avons fait disparaître aussi bien les anticorps anti-thyroglobuline, que les anticorps anti CA2. Les quantités de thyroglobuline utilisée sont, en effet, plus élevées que celles suffisantes pour négativer la réaction d'hémagglutination passive (16).

B — *Neutralisation des anticorps anti-cytoplasme thyroïdien*

Les travaux antérieurs de ROITT et DONIACH ont montré que les propriétés antigéniques des cellules thyroïdiennes étaient localisées dans leur fraction microsomiale (194).

C'est donc cette fraction que nous avons utilisée pour neutraliser les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien que contenaient nos sérums.

La fraction microsomiale a été isolée par ultracentrifugation différentielle en saccharose 0,25M de broyat de glande basedowienne (117 - 194). Le culot obtenu est mis en suspension dans un volume de sérum physiologique égal à celui du tissu glandulaire utilisé.

Cette suspension contenait 33 mg de substance sèche par ml, déduction faite du poids des sels minéraux.

la préparation de microsomes sont mixtes, et neutralisent aussi bien les anticorps anti-thyroglobuline que les anticorps anti-microsomaux.

Il est, en effet, nécessaire d'utiliser des quantités de microsomes assez importantes pour neutraliser la réaction des sérums avec les cytoplasmes thyroïdiens.

Sur le plan pratique, nous avons employé un volume de suspension de microsomes égal à celui du sérum étudié; et nous l'avons laissé réagir pendant une nuit. Il a été, bien entendu, tenu compte de la dilution des sérums due à cette manipulation.

C — *Etude des sérums absorbés*

Après neutralisation élective, les sérums ont été à nouveau testés vis-à-vis de notre collection d'organes et dans les mêmes conditions que les sérums non absorbés.

Résultats

I. — RÉSULTATS GLOBAUX DES RECHERCHES D'ANTICORPS ANTI-ORGANES

La recherche d'anticorps effectuée sur 1700 sérums nous a donné les résultats suivants. Leur signification statistique est très limitée, en raison de la grande hétérogénéité de la population étudiée, mais ils représentent cependant le matériel de base, à partir duquel nous avons effectué nos recherches.

Dans ce bilan, nous considérons comme positif tout sérum ayant réagi avec l'un ou l'autre des antigènes que peut contenir un organe.

A — Sérums passés sur un seul organe

- a) *Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps antithyroïdiens.*

Nous avons recueilli 802 sérums dont 383 se sont révélés positifs et 419 négatifs.

- b) *Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique.*

Nous avons étudié 614 sérums dont 129 se sont révélés positifs et 485 négatifs.

- c) *Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps surrénaliens.*

Nous avons étudié 195 sérums dont 9 se sont révélés positifs et 186 négatifs.

d) *Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence de facteurs anti-nucléaires.*

Nous avons étudié 927 sérums dont 156 se sont révélés positifs et 771 négatifs.

B — *Sérums testés vis-à-vis de deux organes*

472 sérums ont été passés successivement sur des coupes de thyroïde et d'estomac.

Les résultats sont les suivants :

- 72 sérums se sont révélés positifs sur la thyroïde et l'estomac.
- 277 sérums se sont révélés négatifs sur la thyroïde et l'estomac.
- 29 sérums se sont révélés positifs sur estomac et négatifs sur thyroïde.
- 144 sérums se sont révélés positifs sur thyroïde et négatifs sur estomac.

C — *Sérums passés successivement sur trois organes*

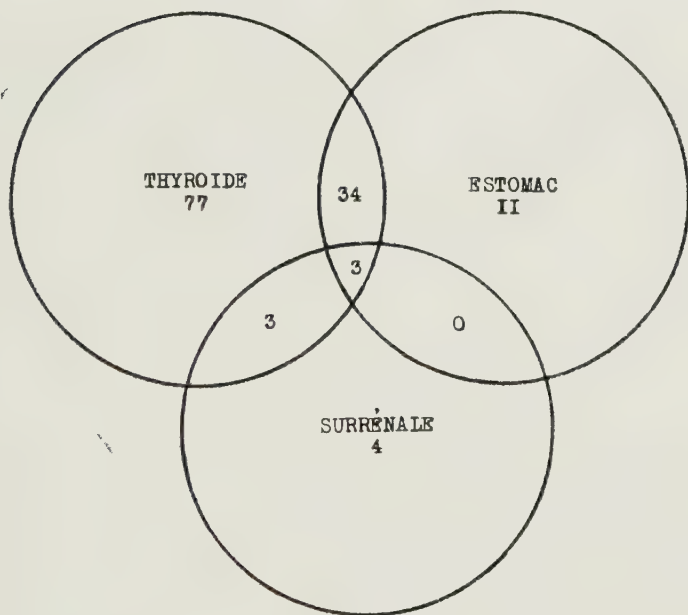
187 sérums ont été passés successivement sur des coupes de thyroïde, d'estomac et de surrénale.

Les résultats sont les suivants (Fig. p. 21).

- 3 sérums se sont révélés positifs sur estomac, thyroïde et surrénale.
- 3 sérums se sont révélés positifs sur thyroïde et surrénale et négatifs sur estomac.
- 4 sérums se sont révélés positifs sur surrénale et négatifs sur thyroïde et estomac.

- 77 sérums se sont révélés positifs sur thyroïde et négatifs sur estomac et surrénale.
- 34 sérums se sont révélés positifs sur thyroïde et estomac et négatifs sur surrénale.
- 11 sérums se sont révélés positifs sur estomac et négatifs sur surrénale et thyroïde.
- 55 sérums se sont révélés négatifs sur thyroïde, estomac et surrénale.

*Répartition des anticorps anti-organes multiples
dans 187 sérums*



Nous insistons sur le fait, que ces chiffres ne représentent en aucune façon les résultats que nous pouvions attendre d'une population normale. Dans ce groupe, nous avons étudié en priorité les sérums déjà connus pour être posi-

tifs vis-à-vis de la muqueuse gastrique, et de la glande thyroïde, ou ceux de malades présentant une atteinte endocrinienne, surrénale en particulier.

II. — NATURE DES ANTICORPS PRÉSENTS DANS LES SÉRUMS UTILISÉS

Nous avons retenu 51 sérums donnant une réaction positive vis-à-vis de la glande thyroïde et de la muqueuse gastrique, et disponibles en quantité suffisante pour nous permettre d'effectuer les différentes recherches envisagées.

Ces sérums ont été testés systématiquement vis-à-vis d'une gamme d'organes, et les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 1 - 2 - 3 - 4 - 5.

Nous avons ensuite cherché à savoir, si leurs multiples réactions anti-organes étaient dues à un seul anticorps de spécificité très large, ou à la coexistence de plusieurs anticorps de spécificité étroite.

Nous avons, dans nos tableaux, utilisé les abréviations suivantes :

1) Pour le sexe des malades :

F : féminin

M : masculin

2) Pour les différents auto-anticorps :

— anti-thyroïde

coll. = colloïde

cyt. = cytoplasme

Nx. = noyaux

Hg = hémagglutination passive

— anti-estomac

cel. Par = Cellules pariétales

F.I. = Facteur intrinsèque

— anti-surrénale

Médul. = médullaire

— anti-rein

glom. = glomérule

T. prox. = tube proximal.

T. dist. = tube distal

— anti-foie

Hépat. = hépatocyte

C. bil. = canaux biliaires

— anti-pancréas

exo. = exocrine

endo. = endocrine

Le nombre des croix indique l'intensité de la réaction d'immunofluorescence.

Le signe ($\pm$) : un taux très faible d'anticorps et le signe (—) l'absence d'anticorps.

Le point d'interrogation (?) indique que la recherche n'a pas été effectuée par défaut de sérum.

TABEAU 1
Différents anticorps anti-organes chez les Biermériers.

N°	AGE	SEXE	THYROÏDE			ESTOMAC		SUPRÉMALE		REIN		FOIE		PANCRÉAS	
			coll.	cyt.	Nx.	Hg.	cel. Par. F.I.	cortex	medul.	glom.	T. prox.	T. Dist.	hepat.	g.Bil.	exo. endo.
1307	40	M	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
MnX	42	M	-	+	-	?	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1804	47	F	++	+	-	$\frac{1}{15e}$	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
1246	56	M	++	+	-	?	+	-	-	?	?	?	?	-	-
1387	70	M	-	+	-	?	++	-	?	?	?	?	-	?	?
1839	70	M	+	+	+	$\frac{1}{15e}$	++	-	-	-	-	-	-	-	+
1856	59	F	++	+	-	-	++	-	-	+	+	+	-	+	-
273	67	F	+++	++	-	?	++	?	?	?	?	?	?	?	?
1386	67	F	+++	+++	+	$\frac{1}{3675e}$	+++	+	-	-	-	-	-	+	+
2019	73	F	+	+	-	?	++	+	-	?	?	?	?	-	-
1330	77	F	+	+	-	$\frac{1}{15c}$	+	-	-	-	-	-	+	-	-
104	78	F	+	++	++	?	+	-	-	?	?	?	?	+	-
2013	36	F	+++	++	-	$\frac{1}{15e}$	++	-	-	-	-	-	-	-	-

TABEAU 2

Différents anticorps anti-organes dans les anémies non biernériennes.

N°	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	coll.	THYROÏDE		ESTOMAC	SURRENALE		REIN	FOIE	PANCREAS			
					cyt.	Nx.	Hg.	F. I.	cortex	medul	T. P.	hepat	C. Bil.	exo.	endo.
1977	62	F	Anémie mégalo-blastique primitive	+	+++	-	$\frac{1}{11\ 000}$	+++	-	-	-	-	-	+	+
1838	80	F	Anémie hypochrome	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

TABEAU 3

Différents anticorps anti-organes dans les anémies de Biermer associées à des affections thyroïdiennes.

N°	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	coll.	THYROÏDE		Hg.	ESTOMAC		SURRENALE		REIN		FOIE		PANCREAS	
					cyt.	Nx.		cel.Par.	F. I.	cortex	medul.	glom.	T. P.	T. D.	hepat	C Bil.	exo.
2028	44	F	Biermer + Hypertyroïdie	+++	++	+	1 3675e	+++	+	-	-	-	-	+	-	±	+
1354	53	M	Biermer + hypertyroïdie	+	++	-	-	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1254	73	F	Biermer + nodule thyroïdien	++	++	-	?	++	-	-	-	?	?	?	?	-	-
635	70	F	Biermer + goître simple	+	+	-	?	+	-	+	-	?	?	?	?	-	-

TABLEAU 4

Anticorps anti-organes chez les thyroïdiens.

N°	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	THYROÏDE			ESTOMAC		SURRENALE cortex medul.	REIN		FOIE		PANCREAS	
				coll.	Cyt.	Nx.	Hg.	cel. P.	F. I.	Glom.	T. P.	T. D.	hepat. C. Bil.	exo.	endo.
1786	74	F	néo. de la thyroïde	+++	+	-	33 000	++	+	-	-	-	+	+	-
1539	61	F	néo. de la thyroïde et hyperthyroïdie	+	+	-	1 135	++	+	-	-	-	-	-	-
2706	30	F	Basedow	++	++	-	?	+	-	?	?	?	?	?	?
1913	51	F	Basedow	+	+	-	1 5	++	-	-	-	-	+	-	-
1801	66	F	Basedow	+++	+++	-	1 135	++	-	-	-	-	-	-	-
1430	41	M	Myxoedème	+++	+	-	1 33 000	++	-	-	?	?	?	?	?
1957	40	F	Myxoedème	+	++	-	1 405	+	-	-	-	-	-	-	-
1731	34	F	Hyperthyroïdie	+++	++	-	1 11 000	+++	?	-	-	-	-	-	-
1395	44	F	Hyperthyroïdie	-	+	-	-	+	?	-	-	-	+	-	+
1746	20	F	Hyperthyroïdie	++	++	+	1 5	+	?	-	-	-	-	-	-
1781	63	F	Hyperthyroïdie	++	++	-	1 5	+	-	-	-	-	+	-	-
1835	53	F	Basedow	+	++	-	1 5	+	-	-	-	-	+	-	-
1950	68	F	Myxoedème	+++	++	-	1 11 000	+	?	-	-	-	-	-	-
1735	40	F	Hyperthyroïdie	+	+++	+	1 5	+	?	-	-	-	-	+	+
1718	48	F	Basedow	+++	+++	-	1 45	+	?	-	-	-	+	-	-
2014	39	F	Basedow	+++	+++	-	-	+++	?	-	-	+	+	+	-

TABEAU 5

Différents anticorps anti-organes dans les maladies diverses.

N°	AGE	SEXE	DIAGNOSTIC	THYROÏDE		ESTOMAC cell. - F. I.	SURRENALE		REIN		FOIE hepat. C. Bil.	PANCRÉAS exo. endo.
				coll.	cyt.	Nx.	Mg.	cortex medul.	Glom.	T. P.	T. D.	
1390	58	M	leucémie lymphoïde	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1831	29	F	hucrose aiguë	+	++	-	$\frac{1}{15e}$	-	-	-	-	-
1875	38	M	polyglobulie + ulcres du bulbe	+	+	-	-	-	-	-	-	-
1325	77	M	aplasie médullaire	+	+	-	-	-	-	-	-	+ Hq ilôts
1370	71	M	néo de l'estomac	++	-	+	-	±	-	-	+	+
1391	79	M	syndrome hémotologique avec monocytes	++	++	-	$\frac{1}{15e}$	-	-	-	-	+
1399	62	F	bacillose pulmonaire + hyperthyroïdisme	++	++	-	$\frac{1}{5}$	-	+	+	-	+ ilôts
1546	?	F	EOA du col utérin	+	+++	-	$\frac{1}{135}$	-	+	+	+	+
1620	69	F	EOA du col utérin	+	+	+	$\frac{1}{5}$	+	+	++	++	+
1679	?	F	Syndrome fébrile, pneumothorax spontané	+++	++	-	$\frac{1}{15}$	?	-	-	+	+
1700	56	F	Lupus ?	+	-	-	$\frac{1}{135e}$	-	-	-	-	-
1834	44	M	Sclérose-polynévrite	-	+	-	$\frac{1}{15e}$	-	-	-	-	-
1862	73	F	néo de l'estomac	++	-	-	$\frac{1}{5}$	?	+	+	-	-
1907	?	F	?	+++	++	-	?	-	-	-	-	+
1854	?	M	anémie	+	+	+	$\frac{1}{15}$	?	-	-	-	+
1626	84	F	néo du sein	++	-	+	$\frac{1}{45}$	-	-	?	?	?

III. — RÉSULTATS DES ABSORPTIONS PAR LA THYROGLOBULINE

La plupart des sérums présentant une positivité croisée entre la muqueuse gastrique et la colloïde thyroïdienne, ont fait l'objet d'un essai de neutralisation par la thyroglobuline humaine, dans les conditions précisées précédemment.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux 6 - 7 - 8 - 10 - 12.

A — *Effets de l'absorption par la thyroglobuline sur les anticorps anti-colloïde thyroïdienne*

Dans tous les cas, les doses de thyroglobuline ont été suffisantes pour faire disparaître totalement les anticorps anti-colloïde.

Rappelons que le fait que nous n'ayons pas mis en évidence des anticorps anti-CA2 s'explique par les critères retenus pour vérifier la neutralisation de nos sérums.

Nous n'avons, en effet, considéré l'absorption comme complète, que lorsque le sérum neutralisé ne donnait plus aucune réaction avec la colloïde des coupes fixées.

Il est possible que la quantité de CA2 présente dans la préparation de thyroglobuline ait suffi à neutraliser les anticorps dirigés contre cet antigène (194).

B — *Effets de l'absorption par la thyroglobuline sur les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien*

La fluorescence qu'un sérum confère au cytoplasme thyroïdien, peut résulter de réactions avec plusieurs types d'antigènes :

- antigènes microsomiux labiles détruits par les fixateurs.

- antigènes microsomaux stables, résistant à une fixation modérée.
- antigènes mitochondriaux non spécifiques d'organes.

On pourrait s'attendre à ce que la neutralisation des sérums par la thyroglobuline, n'agisse que sur la troisième catégorie d'anticorps.

Les résultats que nous avons obtenus semblent traduire une réalité plus complexe, certains échappent même à une tentative d'explication simple.

42 sérums ont été soumis à une absorption par la thyroglobuline humaine. Nous en éliminons d'emblée 5 qui ne contenaient que des anticorps anti-colloïde mais pas d'anticorps anti-cytoplasme.

Sur les 37 sérums restants :

- 10 contenaient des anticorps réagissant avec des antigènes labiles.
- 27 réagissaient avec des antigènes cytoplasmiques aussi bien stables que labiles, détectables sur coupes fixées et non fixées.

Après absorption par la thyroglobuline, les réactions de 13 sérums restent inchangées vis-à-vis du cytoplasme thyroïdien.

13 sérums voient diminuer leurs anticorps anti-cytoplasmiques.

7 sérums perdent totalement ces anticorps.

L'un est très particulier, puisque la seule absorption par la thyroglobuline en fait disparaître, non seulement les anticorps thyroïdiens, mais aussi les anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque.

4 sérums enfin, donnent une réponse dissociée. Ils perdent leur réactivité sur coupes fixées, donc ils ne réagissent plus avec les antigènes cytoplasmiques stables (dont fait

partie la thyroglobuline intra-cytoplasmique), mais ils conservent intégralement leur réaction sur coupes non fixées.

L'un de ces sérums (n° 1620) se rapproche, par ses caractères, des sérums anti-mitochondriaux décrits par SHERLOCK et DONIACH (69). Il réagit en effet, avec le cytoplasme de nombreux organes.

De cette expérimentation, il ressort cependant que les anticorps anti-thyroglobuline sont bien distincts des anticorps anti-cytoplasmiques avec lesquels ils coexistent. Ils peuvent être neutralisés séparément dans la plupart des cas.

Lorsque l'absorption par la thyroglobuline entraîne une diminution ou une modification de la fluorescence cytoplasmique, on peut admettre que celle-ci est due en partie à la thyroglobuline ou à ses précurseurs. Tous ces sérums marquaient en effet le cytoplasme sur coupes fixées.

Mais il est possible qu'une partie des anticorps anti-cytoplasmiques soient entraînés dans une coprécipitation non spécifique au cours de la neutralisation (132).

C — Effets sur les anticorps anti-estomac

Les conséquences de la neutralisation des anticorps anti-thyroglobuline, sont plus ou moins tranchées selon qu'elles concernent les anticorps anti-cellules pariétales gastriques ou les anticorps anti-facteur intrinsèque.

21 sérums marquaient faiblement les cellules pariétales, 16 ont perdu cette propriété après absorption et 5 la conservent.

Par contre, sur 21 sérums marquant nettement et fortement la muqueuse gastrique, 17 conservent leur positivité après absorption, soit au même titre (9 sérums), soit légèrement affaiblie (8 sérums). 4 seulement sont totalement négatifs.

Sur 8 sérums contenant des anticorps anti-facteur intrinsèque, 7 conservent leur réactivité après absorption. Un seul (n° 1386) la perd.

Ces résultats posent le problème de la signification des réactions d'immunofluorescence faiblement positives.

Celles-ci sont systématiquement ignorées par de nombreux auteurs, qui diluent les sérums examinés dans des proportions telles, que seuls sont décelés les anticorps de titre élevé.

Pour notre part, nous avons dilué les sérums au 1/4, ce qui nous permet de détecter les anticorps de titre faible, mais nous confronte parfois avec des fluorescences d'interprétation difficile. Leur nature immunologique ne peut être établie avec certitude que par des épreuves d'absorption semblables à celles que nous avons pratiquées.

Encore faut-il tenir compte des anticorps de type « GAJDUSEK » (90), peu spécifiques d'organes, et qui seront donc absorbés indifféremment par des extraits cellulaires de provenance multiple.

IV. — RÉSULTATS DES ABSORPTIONS PAR LA FRACTION MICROSOMIALE THYROÏDIENNE

C'est dans cette fraction insoluble du cytoplasme, que sont localisés les antigènes spécifiques d'organes et d'espèces (219).

On peut, à priori, penser qu'elle neutralise principalement les anticorps anti-cytoplasme.

Les résultats obtenus sont présentés dans les tableaux :
9 - 11 - 13 - 14 - 15.

A — *Effets sur les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien*

Sur 34 sérums contenant des anticorps anti-cytoplasme thyroïdien, aucun ne les a conservés intégralement, après absorption par la fraction microsomiale thyroïdienne.

— dans 32 cas ces anticorps ont totalement disparu.

— dans 2 cas leur réactivité a été amoindrie mais non totalement négativée.

- l'un de ces cas: n° 1386, est très particulier, puisque par absorption sur thyroglobuline, ce sérum avait perdu la totalité de ses anticorps.
- l'autre cas: n° 2014, présente également des particularités immunologiques sur lesquelles nous reviendrons.

B — *Effet sur les anticorps anti-colloïde thyroïdienne*

Dans tous les cas, ces anticorps ont disparu, après absorption sur fraction microsomiale thyroïdienne.

C'est ce qui nous a conduit à émettre l'hypothèse, que, en dépit des lavages auxquels elle avait été soumise, cette préparation contenait encore de la thyroglobuline ou d'autres antigènes colloïdes.

La présence de thyroglobuline est certaine; nous l'avons confirmée par double diffusion en gélose contre un sérum de lapin anti-thyroglobuline humaine.

Une partie de cette thyroglobuline est donc sous forme lentement diffusible et semble se libérer progressivement des constituants microsomaux. C'est elle qui est dosable par immunodiffusion.

Il est possible qu'une autre partie des antigènes thyroglobuliniques reste fermement accrochée aux « microsomes ».

Ces « microsomes » sont porteurs d'antigènes colloïdes autres que la thyroglobuline. Un de nos sérums (n° 2014) est fortement positif vis-à-vis de la colloïde bien qu'il ne réagisse pas avec la thyroglobuline en hémagglutination passive. Or, il perd ses anticorps anti-colloïde après absorption sur microsomes.

C — *Effets sur les anticorps anti-estomac*

Sur 37 sérums absorbés par la fraction microsomiale thyroïdienne, 21 conservent leurs anticorps anti-cellules pariétales, soit intégralement (14 sérums) soit légèrement affaiblis (7 sérums).

16 sérums perdent totalement leurs anticorps anti-cellules pariétales.

Nous pouvons les classer en plusieurs catégories :

- Pour les uns, il s'agit de fluorescence faible avant absorption et dont la signification est difficilement interprétable. Nous y avons déjà fait allusion à propos des absorptions sur thyroglobuline.
- Pour d'autres, la fluorescence des cellules pariétales était faible, mais les sérums contenaient des anticorps anti-cytoplasme thyroïdien très puissants. L'absorption sur microsomes thyroïdiens a fait disparaître les réactions.

Il semble bien s'agir de réactions croisées entre antigènes gastriques et thyroïdiens.

- Enfin, un sérum (n° 1786) contenant des anticorps anti-cytoplasme thyroïdien faibles, mais des anticorps anti-cellules pariétales fortement positifs, négative ces deux réactions après absorption sur « microsomes » thyroïdiens.

Les *anticorps anti-facteur intrinsèque* résistent mieux à l'absorption par la fraction microsomiale thyroïdienne.

Sur 9 sérums ainsi traités, un seul perd ses anticorps anti-facteur intrinsèque (n° 1386). L'absorption par la thyroglobuline avait déjà produit le même résultat sur ce sérum.

TABEAU 6

Absorption par la thyroglobuline humaine chez les Biermériens.

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cel. Par.	F. I.
1307	1 -	+	-	++	-
	2 -	+	-	+	-
1804	1 ++	+	-	+++	+
	-	+	-	++	+
1839	1 +	+	+	++	+
	2 -	+	+	++	+
1856	1 ++	+	-	++	+
	2 -	+	-	+	+
1386	1 +++	+++	+	+++	+
	2 -	-	-	-	-
1330	1 +	+	-	+	-
	2 -	+	-	-	-
2013	1 +++	++	-	++	-
	2 -	-	-	++	-

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 7

Absorption par la thyroglobuline humaine chez les Thyroïdiens.

SUJETS		ANTI-THYROÏDE			ANTI-ESTOMAC	
		coll.	cyt.	Nx.	cel.Par.	F.I.
1786	1	+++	+	-	++	+
	2	-	+	-	++	
1539	1	++	+	-	++	+ faible
	2	-	-	-	++	
1913	1	+	+	-	++	
	2	-	+	-	+	
1801	1	+++	+++	-	++	-
	2	-	+++	-	+	
1430	1	+++	+	-	++	-
	2	-	+	-	-	
1957	1	++	++	-	+	-
	2	-	+	-	+	
1731	1	+++	++	-	+++	-
	2	-	+	-	+++	
1395	1	-	+	-	+	?
	2	-	+	-	-	
1746	1	++	++	+	+	?
	2	-	++	+	+	
1781	1	++	++	-	+	-
	2	-	+	-	+	
1835	1	+	++	-	+	?
	2	-	+	-	-	
1950	1	+++	++	-	+	?
	2	-	+	-	-	
1735	1	++	+++	+	+	?
	2	-	+++	+	-	
1718	1	+++	+++	-	+	?
	2	-	+	-	-	
2014	1	+++	+++	-	+++	?
	2	-	++	-	++	

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 8

*Absorption par la thyroglobuline humaine
dans les anémies non biernériennes.*

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cel.Par.	F. I.
1977	1 + +	+++	-	+++	+
	2 -	+	-	+++	+
1838	1 -	+	-	+	?
	2 -	+	-	-	?

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 9

*Absorption par une suspension de microsomes thyroïdiens
dans les anémies non biernériennes.*

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cel.Par.	F. I.
1977	1 + +	+++	-	+++	+
	2 -	-	-	+++	?
1838	1 -	+	-	+	-
	2 -	-	-	-	?

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 10

*Absorption par la thyroglobuline humaine
dans les associations Biermer-affections thyroïdiennes*

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cell.Par.	F.I.
2028	1 +++	+++	-	+ + +	+
	2 -	+ +	-	+ + +	
1354	1 +	+ +	-	+ +	+
	2 -	+	-	+ +	

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 11

*Absorption par une suspension de microsomes thyroïdiens
dans les associations Biermer-affections thyroïdiennes.*

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cell.Par.	F.I.
2028	1 +++	+ +	-	+ +	+
	2 -	-	-	+ +	
1354	1 +	+ +	-	+ +	+
	2 -	-	-	+	

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 12

Absorption par la thyroglobuline humaine dans les affections diverses.

SUJETS		ANTI-THYROÏDE			ANTI-ESTOMAC
		coll.	cyt.	Nx.	cell. Par.
1390	1	+	-	-	++
	2	-	-	-	-
1831	1	+	++	-	+
	2	-	++	-	-
1875	1	±	+	-	+
	2	-	-	-	-
1325	1	+	+	-	+++
	2	-	±	-	-
1370	1	++	-	+	+
	2	-	-	+	+
1391	1	++	++	-	+++
	2	-	-	-	++
1399	1	++	++	-	+
	2	-	-	-	-
1546	1	±	+++	-	±
	2	-	+	-	±
1620	1	+	+	+	+++
	2	-	+	+	+++
1679	1	+++	++	-	+
	2	-	++	-	-
1700	1	+	-	-	+
	2	-	-	-	-
1834	1	-	+	-	+
	2	-	±	-	-
1862	1	++	-	-	++
	2	-	-	-	+
1907	1	+++	++	-	+
	2	-	++	-	-
1854	1	±	±	±	±
	2	-	-	±	±
1626	1	++	-	+	++
	2	-	-	+	-

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 13

Absorption par une suspension de microsomes thyroïdiens chez les Biernériens.

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROIDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>	
	coll.	cyt.	Nx.	cel.Par.	F.I.
1307	1 -	+	-	+ +	-
	2 -	-	-	+	-
1804	1 + +	+	-	+++	+
	2 -	-	-	+++	+
1839	1 +	+	♀	+ +	+
	2 -	-	+	+ +	+
1856	1 + +	+	-	+ +	+
	2 -	-	-	+	+
1386	1 +++	+++	+	+++	+
	2 -	+	+	+	-
1330	1 +	+	-	+	-
	2 -	-	-	+	-
2013	1 +++	+ +	-	+ +	-
	2 -	+	-	+ +	-

1) avant absorption

2) après absorption

TABEAU 14

*Absorption par une suspension de microsomes thyroïdiens
chez les Thyroïdiens.*

SUJETS		ANTI-THYROÏDE		Nx.	ANTI-ESTOMAC	
		coll.	cyt.		cell.Par.	F.I.
1786	1	+++	+	-	++	+
	2	-	-	-	-	
1539	1	++	+	-	++	+faible
	2	-	+	-	++	
1801	1	+++	+++	-	++	-
	2	-	-	-	++	
1957	1	++	++	-	+	-
	2	-	-	-	-	
1731	1	+++	++	-	+++	-
	2	-	-	-	+++	
1395	1	-	+	-	+	?
	2	-	-	-	-	
1746	1	++	++	+	+	?
	2	-	-	+	+	
1781	1	++	++	-	+	-
	2	-	-	-	+	
1835	1	+	++	-	+	?
	2	-	-	-	+	
1950	1	+++	++	-	+	?
	2	-	-	-	-	
1735	1	++	+++	+	+	?
	2	-	-	+	-	
1718	1	+++	+++	-	+	?
	2	-	-	-	-	
2014	1	+++	+++	-	+++	?
	2	-	++	-	+++	

1) avant absorption

2) après absorption

TABLEAU 15

*Absorption par une suspension de microsomes thyroïdiens
dans les affections diverses.*

<u>SUJETS</u>	<u>ANTI-THYROÏDE</u>			<u>ANTI-ESTOMAC</u>
	coll.	cyt.	Nx.	cell. Par.
1390	1 +	-	-	+
	2 -	-	-	-
1831	1 +	+ +	-	+
	2 -	-	-	-
1875	1 +	+	-	+
	2 -	-	-	-
1325	1 +	+	-	+++
	2 -	-	-	+
1370	1 + +	-	+	+
	2 -	-	+	-
1391	1 + +	+ +	-	+++
	2 -	±	-	+ +
1399	1 + +	+ +	-	+
	2 -	-	-	-
1546	1 +	+++	-	±
	2 -	-	-	-
1620	1 +	+	+	+++
	2 -	±	+	+++
1700	1 +	-	-	+
	2 -	-	-	-
1834	1 -	+	-	+
	2 -	-	-	-
1907	1 +++	+ +	-	+
	2 -	-	-	-
1854	1 ±	±	±	+
	2 -	-	±	-

1) avant absorption

2) après absorption

Signification pathologique des auto-anticorps multiples

Il existe une corrélation certaine entre les données immunologiques et les affections présentées par les malades. L'étude de nos résultats en fonction des diagnostics cliniques nous le confirme.

I. — ANÉMIES DE BIERMER CONFIRMÉES

Ces malades représentent une part importante de notre recrutement de porteurs d'anticorps multiples (17 sur 51 cas étudiés).

Leur sérum est en effet susceptible de réagir, non seulement avec les cellules pariétales gastriques et le facteur intrinsèque mais, en plus, avec les divers antigènes thyroïdiens et parfois avec les tissus pancréatiques et surrénaux.

La présence de facteur anti-nucléaire n'y est pas exceptionnelle (4 sur 17).

Ces constatations témoignent donc d'une réaction auto-immune très importante et très étendue. L'état clinique corrobore d'ailleurs les données immunologiques, puisque 4 malades associent des troubles thyroïdiens à leur anémie : hyper ou hypothyroïdie, goître, nodule.

Inversement, les anticorps anti-cellules muqueuse gastrique sont fréquemment retrouvés chez les porteurs d'affections thyroïdiennes.

II. — AFFECTIONS THYROIDIENNES

En plus des 4 malades associant une anémie de Biermer et des troubles thyroïdiens, nous avons pu en étudier 16 autres, présentant des atteintes thyroïdiennes apparemment isolées et chez qui nous retrouvions, en plus, des anticorps thyroïdiens des anticorps anti-estomac.

Bien que la proportion des anticorps anti-cellules pariétales de titre élevé soit un peu plus faible que chez les Biermériens, leur comportement vis-à-vis des épreuves d'absorption est identique; leur signification pathologique n'apparaît pas immédiatement. Cependant, dans un cas, nous avons retrouvé des anticorps anti-facteur intrinsèque, ce qui fait présager que certains de ces malades pourraient être de futurs Biermériens. Cela nous paraît d'autant plus probable que l'âge moyen (48 ans) de ce groupe de sujets, est plus bas que celui des Biermériens précédemment étudiés (61 ans).

Ces malades auront encore le temps de compléter leurs lésions auto-immunes avant que n'apparaisse l'anémie de Biermer. DONIACH considère, en effet, que l'anémie est un stade terminal de cette évolution. Elle ne surviendrait que lorsque les stocks corporels de vitamine B₁₂ seraient épuisés, plusieurs années après l'installation de la gastrite atrophique auto-immune (64).

III. — AUTRES AFFECTIONS

Chez ces malades porteurs d'affections très diverses, les anticorps anti-organes que nous avons décelés peuvent se classer en deux catégories.

Les uns sont identiques à ceux observés chez les Biermériens et les thyroïdiens, et, la multiplicité des réactions données par les sérums est due à la coexistence de plusieurs anticorps ayant chacun une étroite spécificité comme le montrent les épreuves d'absorption.

Cela n'est pas surprenant puisque nous savons que, même chez les sujets normaux, on rencontre des anticorps anti-thyroïdiens et anti-estomac dont la fréquence augmente avec l'âge. Or, l'âge moyen des sujets étudiés ici est élevé (61 ans).

Nous en rapprocherons certains sérums contenant des anticorps anti-thyroglobuline puissants, et donnant une faible réaction croisée avec les cellules pariétales gastriques.

Cette fluorescence croisée est éteinte par l'absorption des sérums sur la fraction microsomiale thyroïdienne et sa spécificité est difficilement contrôlable.

Deux sérums ont un comportement très différent. Ils réagissent très fortement avec le cytoplasme d'un grand nombre d'organes. Ainsi le sérum n° 1620 réagit avec les cytoplasmes thyroïdien, gastrique, pancréatique, surrénal, hépatique, rénal, hypophysaire, mammaire.

L'absence de spécificité d'organe se traduit par le peu d'effets de l'absorption sur la fraction microsomiale thyroïdienne. Un tel sérum semble contenir des anticorps anti-mitochondries tels ceux décrits par SHERLOCK et DONIACH au cours des cirrhoses biliaires primitives (69).

Les anticorps de ce type se fixent sur de nombreux cytoplasmes proportionnellement à leur teneur en mitochondries, le maximum d'intensité étant obtenu avec les cellules en tubes contournés du rein et des canaux excréteurs des voies biliaires.

Cependant, la malade dont provenait le sérum n° 1620 souffrait d'un néoplasme du col utérin sans signes d'atteinte hépatique.

Le sérum n° 1546, a un comportement voisin. Il se fixe sur toute une série d'organes, mais ses anticorps disparaissent par absorption sur la fraction microsomiale thyroïdienne.

Ces deux sérums appartiennent à une nouvelle catégorie, dont les réactions multiples s'expliquent par la répar-

tition très vaste d'un même antigène. Ils sont spécifiques non pas d'un organe, mais d'un organite intracellulaire et leur comportement peut être mis en parallèle avec celui des facteurs anti-nucléaires.

La signification pathologique de ces anticorps n'apparaît pas clairement dans les deux cas où nous les avons découverts. Nous n'avons relevé dans les tableaux cliniques et biologiques des malades, aucune anomalie susceptible d'être attribuée à ces anticorps.

Il s'agissait de deux malades atteintes de cancer du col utérin, et que rien ne distinguait d'une série d'autres, chez qui les examens immunologiques étaient restés négatifs.

Discussion

Les résultats rapportés dans ce travail nous permettent de classer les sérums réagissant simultanément avec plusieurs organes en plusieurs catégories.

I. — RÉACTIONS NON IMMUNOLOGIQUES ET ARTÉFACTS

La technique d'immunofluorescence est, comme toutes les autres méthodes immunologiques, exposée au risque des réactions non spécifiques.

Nous avons cherché à minimiser cette cause d'erreurs en contrôlant soigneusement chaque étape opératoire. Il n'en reste pas moins, que dans un certain nombre de cas, nous n'avons pu nous prononcer sur la spécificité des réactions observées. Il s'agissait toujours de réactions faibles, pour lesquelles il pouvait tout aussi bien s'agir d'anticorps authentiques, mais de faible titre, que d'artéfacts. Parfois, il a été possible de trancher en suivant l'évolution du taux des anticorps chez les malades.

Une bonne part de ces difficultés est due aux conditions opératoires requises par la technique d'immunofluorescence. Dans la majorité des cas, les anticorps anti-cytoplasmiques ne peuvent être mis en évidence que sur des tissus non fixés. Ceux-ci conservent leurs capacités enzymatiques, et on ne peut éviter que des antigènes solubles, diffusent d'un emplacement à un autre, à l'intérieur des cellules.

Certains faits nous en apportent la preuve. Il existe toute une catégorie de facteurs anti-nucléaires, dont les antigènes sont très facilement diffusibles, et imprègnent rapidement le cytoplasme. De tels anticorps ne révèlent leur nature exacte que sur des coupes fixées où les antigènes nucléaires sont restés en place. Ils peuvent prendre le masque d'anticorps anti-cytoplasmiques sur des coupes non fixées.

Nous avons éliminé cette cause d'erreurs en testant systématiquement les sérums vis-à-vis de coupes fixées et non fixées.

Le problème des artéfacts et des réactions non spécifiques ne se pose plus lorsqu'on a affaire à des anticorps de titre élevé. Aussi, certains auteurs ignorent-ils volontairement tous les anticorps de titre faible, en testant les sérums à la dilution $1/10^6$.

Cette façon de faire donne à la présentation des résultats une plus grande rigueur apparente mais quelque peu artificielle.

II. — ANTIGÉNÉCITÉ CROISÉE

Le comportement de certains sérums démontre que des antigènes de structure voisine peuvent être retrouvés dans des organes différents. Par exemple, la seule absorption par la thyroglobuline fait disparaître la réaction fortement positive, que plusieurs de nos sérums donnaient avec les cellules pariétales gastriques. L'explication la plus vraisemblable est que ces anticorps reconnaissent des déterminants antigéniques de structure voisine, portés à la fois par la molécule de thyroglobuline et par certains constituants des cellules pariétales.

Un autre type d'antigénicité croisée entre organes résulte de la distribution ubiquitaire d'un même antigène. L'exemple nous en est fourni par les sérums anti-mitochondrie qui détectent un antigène antimitochondrial unique mais très répandu.

Bien que de tels sérums soient apparemment dépourvus de spécificité d'organe, l'antigène qu'ils détectent n'en est pas moins parfaitement défini.

III. — AUTO-ANTICORPS MULTIPLES

Nous avons pu démontrer que, dans de très nombreux cas, la multiplicité des réactions anti-organes données par un même sérum, résultait de la présence simultanée de plusieurs anticorps ayant chacun une étroite spécificité.

On se trouve, à l'échelle des organes et des tissus, dans une situation analogue à celle que nous avons déjà rencontrée pour un organite intra-cellulaire, tel que le noyau. Tout comme peuvent coexister dans un même sérum plusieurs facteurs anti-nucléaires de spécificité différente, des auto-anticorps anti-organes peuvent s'associer chez un même malade. Les associations ne paraissent pas être livrées au hasard, mais concernent un groupe d'organes déjà liés par des communautés cliniques : glande thyroïde, muqueuse gastrique, cortex surrénal, pancréas exo- et endocrine. Tout se passe comme si le malade présentait simultanément plusieurs affections auto-immunes évoluant chacune pour son propre compte.

IV. — COMBINAISONS VARIÉES DES MODALITÉS PRÉCÉDENTES

Dans quelques cas, nous estimons être en présence d'une situation complexe où se combinent deux ou plusieurs types de réactions multiples. Certains anticorps puissants masquent par un effet de compétition d'autres anticorps plus faibles contenus dans le sérum.

Nous avons observé cet effet en particulier chez les Biernériens ou les thyroïdiens, dont les anticorps anti-cytoplasmiques de titre élevé consomment à leur profit, la quasi-totalité de l'anti-globuline fluorescente. Si le sérum

contient, en plus, un facteur anti-nucléaire faible, celui-ci n'apparaîtra pas dans les conditions techniques habituelles.

Sa mise en évidence ne sera possible, que dans le cas particulier où l'antigène nucléaire est très résistant aux fixateurs (sérum n° 2028).

Un séjour prolongé des coupes dans le fixateur détruit alors les antigènes cytoplasmiques et colloïde.

Seuls les noyaux peuvent encore réagir avec ce type de sérum: le facteur anti-nucléaire, n'entrant plus en compétition avec les autres variétés d'anticorps, fixe normalement l'antiglobuline fluorescente.

Conclusion

L'étude des anticorps anti-organes multiples, nous apprend que plusieurs maladies auto-immunes, peuvent évoluer concurremment chez un même sujet.

Ce fait nous paraît avoir une importance pathogénique.

Il est habituel, en effet, que plusieurs affections d'étiologie différente coexistent chez un même malade.

On est donc tenté d'incriminer une cause commune à l'origine d'une auto-immunisation multi-organes. Il paraît peu probable que cette cause consiste en perturbations antigéniques multiples affectant chacune un des organes en cause, d'autant moins, que des constituants très variés de ces organes peuvent devenir simultanément auto-antigéniques.

Une hypothèse plus vraisemblable, est celle d'un dérèglement primitif du système immunitaire. Celui-ci perdrait la tolérance qui s'était établie dans la première période de la vie envers le « moi immunologique ». Devenues incapables de distinguer ce qui appartient en propre à l'organisme, et, ce qui lui est étranger, les cellules immuno-compétentes réagiraient vis-à-vis des constituants de l'organisme qui les héberge, comme elles savent le faire vis-à-vis de tout intrus.

Ceci rend plus complexe et plus lointaine encore, la solution des problèmes posés par l'auto-immunisation.

Techniques

Technique d'absorption des sérums sur la fraction microsomiale thyroïdienne

I. — PRÉPARATION DES MICROSOMES

Nous avons employé la technique de « centrifugation différentielle » de SCHNEIDER et HOGEBOM (1948) modifiée par ROITT, DONIACH, HUDSON et COUCHMANN (1960).

Une thyroïde basedowienne, extirpée chirurgicalement, est découpée en petits fragments et homogénéisée à l'appareil de POTTER dans 9 volumes de saccharose 0,25 M. Les noyaux, les mitochondries, les cellules entières, n'ayant pas été broyées au cours de l'homogénéisation préalable, ainsi que le matériel extra-cellulaire insoluble (fibres conjonctives, etc...), sont éliminés par centrifugation à 20 000 g pendant 30 minutes.

Le surnageant est recueilli et centrifugé, à nouveau à 105 000 g pendant 60 minutes.

Le surnageant formé des fractions cellulaires solubles est rejeté.

Le culot constitue la fraction microsomiale. Il est remis en suspension dans du saccharose 0,25 M, et recentrifugé 60 minutes à 105 000 g. Ce lavage est répété deux fois.

Le sédiment est suspendu dans un volume de saccharose 0,25 M ou de sérum physiologique tel que 1 ml de suspension corresponde à 1 g de thyroïde. Il est mis en flacons stériles et conservé au congélateur à -80° .

II. — ABSORPTION DES SÉRUMS PAR LA FRACTION MICROSOMIALE THYROIDIENNE

Pour ce faire, les sérums à tester sont mis en présence des « microsomes » suspendus dans du sérum physiologique, à raison d'une goutte de microsomes pour une goutte de sérum et deux gouttes de sérum physiologique. Nous obtenons donc une dilution du sérum au $1/4$.

Le mélange est laissé à température ambiante une heure, puis placé à $+4^{\circ}$ pendant une nuit. Il est centrifugé le lendemain matin.

Le culot est éliminé, et le surnageant est mis en contact avec des coupes de thyroïde et d'estomac selon la méthode habituelle.

Technique d'absorption des sérums par la thyroglobuline

I. — PRÉPARATION DE LA THYROGLOBULINE HUMAINE

Une thyroïde extirpée chirurgicalement est coupée au rasoir en tranches d'épaisseur inférieure à 0,5 mm, que l'on met en suspension dans 3 fois leur poids d'une solution isotonique de NaCl (0.9 %) glacée.

On laisse reposer 12 heures à $+2^{\circ}\text{C}$.

On centrifuge pour éliminer le précipité et on enrichit le surnageant d'ammonium par addition d'un volume convenable de solution saturée jusqu'à arriver à 47 % de la saturation en sel (23°).

Le précipité formé est recueilli par centrifugation.

Après 12 heures de séjour à 20°C , il est mis en suspension dans une solution de sulfate d'ammonium à 47 % de saturation, ramenée alors à 40 % par addition d'eau.

On centrifuge 12 heures après, les protéines insolubles que l'on élimine.

La solution est enrichie en sel jusqu'à une teneur égale à 47 % de saturation, les précipité formé est mis en sus-

pension dans du sulfate d'ammonium à 40 % de saturation et l'on centrifuge.

La solution est ainsi débarrassée successivement des fractions solubles à 47 % et d'autres insolubles à 40 % de saturation en sel, adsorbées au produit de la première séparation. Elle renferme la thyroglobuline pure, non dénaturée. Celle-ci peut être précipitée (par l'alcool, ou l'acétone) après élimination des sels par dialyse, si la préparation est destinée à l'analyse chimique; mais elle est alors dénaturée.

Pour l'étude immunologique, le processus de précipitation fractionnée par le sulfate d'ammonium a été répété 6 fois. La solution de thyroglobuline obtenue est dialysée contre de l'eau distillée jusqu'à élimination du sulfate d'ammonium, puis répartie en ampoules et lyophilisée.

II. — ABSORPTION DES SÉRUMS SUR LA THYROGLOBULINE HUMAINE

La thyroglobuline lyophilisée est remise en solution dans du sérum physiologique tamponné à raison de 10 ml par cc.

Les sérums à absorber sont mis en présence de cette solution à raison d'une goutte de solution de thyroglobuline pour 10 gouttes de sérum dans des tubes à hémolyse. Les tubes sont laissés une heure à température ambiante, puis mis au frigidaire pendant une nuit et centrifugés le lendemain.

Le surnageant est recueilli et le culot éliminé.

Ce surnageant est dilué au 1/4 dans du sérum physiologique tamponné, et mis en contact avec des coupes de thyroïde et d'estomac selon la méthode habituelle.

Bibliographie

1. ABELS (J.), BOUMA (W.), JANSZ (A.), WOLDRING (M.G.), BAKKER (A.), NIEWEG (H.O.). — Experiments on the intrinsic factor antibodies, in serum from patients with pernicious anaemia.
J. Lab. clin. Med., 1963, **61**, 893-906.
2. ABELS (J.), BOUMA (W.), NIEWEG (H.O.). — Assay of intrinsic factor with anti-intrinsic factor serum in vitro.
Biochem. Biophys. Acta, 1963, **71**, 227-229.
3. ABELS (J.), JANSZ (A.), WOLDRING (M.G.), BAKKER (A.), ARENDS (A.), NIEWEG (H.O.). — Experiments in the nature of the intrinsic factor inhibiting substances in serums of patients with pernicious anaemia.
2nd European Symposium of Vitamin B12 and intrinsic Factor. Hamburg, août 1961. Enke. Stuttgart.
4. ADAMS (D.D.). — The presence of an abnormal thyroid stimulating hormone in the serum of some thyrotoxic patients.
J. Clin. Endocri., 1958, **18**, 699-712.
5. ADAMS (D.D.). — Bio-Assay of long acting thyroid stimulator (L.A.T.S.) the dose response relationship.
J. Clin. Endocr., 1961, **21**, 799-805.
6. ALEXANDER (R.M.), BREMMER (J.M.), DVMIE (J.J.R.). — Incidence of antinuclear factor in human sera.
Ann. Rheum. Dis., 1960, **19**, 338-350.
7. ANDERSON (J.R.). — Auto-antibodies in diseases of man.
Brit. Med. Bull., 1963, **19**, 251-256.
8. ANDERSON (J.R.), GOUDIE (R.B.), GRAY (K.G.), TIMBURY (G.C.). — Auto-antibodies in Addison's disease.
Lancet, 1957, **1**, 1123-1124.
- 8 bis. ANTOINE (B.), ROLLAND (P.). — Recherche sur les antigénicités rénales. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker.
Paris, Ed. Med. Flammarion, 1963, 159-173.
9. APPELBAUM (J.J.), JOB (H.), KERN. — Hepatitis associated with disseminated lupus erythematosus.
Gastroenterology, 1962, **40**, 766-771.
10. ARDEMAN (S.), CHANARIN (I.). — A method for the assay of human gastric intrinsic factor and for the detection and titration of antibodies against intrinsic factor.
Lancet, 1963, **2**, 1350-1354.
11. ARDEMAN (S.), CHANARIN (I.), KRAFCHIK (B.), SINGER (W.). — Addisonian pernicious anaemia and intrinsic factor antibodies in thyroid disorders.
The Quarterly Journal of Medicine, 1966, **35**, 421-431.
12. ARIAS VALLEJO (R.). — Hepatopatías graves y auto-anticuerpos.
Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig., 1965, **24**, 712-720.

13. ASHERSON (G.L.). — Antibodies against nuclear and cytoplasmic cells constituents in systematic lupus erythematosus and other diseases.
Brit. J. Exp. Path., 1959, **40**, 209-215.
14. ASSEM (E.S.), TROTTER (W.R.), BELYAVIN (G.). — Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in the serum of normal adults.
Immunology, 1965, **9**, 21-29.
15. BADONNEL (Y.). — Essais d'application d'une nouvelle technique d'immunofluorescence à l'étude immunologique des thrombopénies.
Thèse Méd., Nancy, 1967.
16. BALFOUR (B.M.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.) et COUCHMANN (K.G.). — Fluorescent antibody studies in human thyroiditis: auto-antibodies to an antigen of the thyroid colloid distinct from thyroglobulin.
Brit. J. Exp. Path., 1961, **42**, 307-316.
17. BASTENIE (P.). — Etude anatomo-clinique expérimentale des inflammations chroniques et des scléroses du corps thyroïde.
Arch. Int. Med. Exp., 1937, **12**, 1-170.
18. BASTENIE (P.A.), NEVE (P.). — Pernicious anaemia, chronic thyroiditis and antithyroglobulin antibodies.
Lancet, 1963, **1**, 1110-1111.
19. BASTENIE (P.A.), NEVE (P.), BONNIJNS (M.), ERMANS (A.). — Les thyroidites chroniques latentes. Corrélations anatomo-cliniques et sérologiques.
Actualités endocrinol. 5^e série.
Ed. Expansion scientifique française.
Paris, 1964, **5**, 127-135.
20. BAUR (S.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.). — Characterization of the human gastric parietal cell auto-antigen.
Immunology, 1965, **8**, 62-68.
21. BAXTER (J.H.), GOODMAN (H.C.). — Distribution and specificity of the antigen responsible for the production of nephrotoxic antibodies.
J. Exp. Med., 1960, **104**, 467.
22. BECK (J.S.). — Variations on the morphological patterns of « auto-immune » nuclear fluorescence.
Lancet, 1961, **1**, 1203-1205.
23. BELYAVIN (G.), TROTTER (W.R.). — Investigations of thyroid antigen reacting with Hashimoto sera. Evidence for an antigen other than thyroglobulin.
Lancet, 1959, **1**, 648-652.
24. BEREĞI (E.), MAYERS BACH (H.U.). — The use of fluorescent antibodies in nephritis research.
Pathologia Europaea, 1966, **1**, 225-233.
25. BERG (P.A.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis.
I. Localisation of the antigen to mitochondrial membranes.
J. Exp. Med., 1967, **126**, 277-290.
26. BERNIS (A.), BLUMENTHAL (H.T.). — Fluorescent microscopy study of diabetic glomerulo-sclerosis.
Fed. Proc., 1961, **20**, 17.
27. BERT (G.), MASSARO (A.L.), LAJOLO di COSSANO. — Diagnosis of primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1966, **1**, 1210-1211.
28. BERTHAUX (P.). — Les maladies par auto-anticorps.
Rev. Prat., 1960, **10**, 1489-1496.
29. BEUTNER (E.H.), WITEBSKY (E.). — Studies on organ specificity. XIV. Immunofluorescent studies of thyroid reactive auto-antibodies in human sera.
J. Immunol., 1962, **88**, 462-473.

30. BLIZZARD (B.M.), CHANDLER (R.W.), KYLE (M.A.), HUNG (W.). — Adrenal antibodies in Addison's disease.
Lancet, 1962, **2**, 901-903.
31. BLIZZARD (R.M.), CHEE (D.), DAVIS (W.). — The incidence of adrenal and other antibodies in the sera of patients with idiopathic adrenal insufficiency (Addison's disease).
Clin. Exp. Immun., 1967, **2**, 19-30.
32. BLIZZARD (B.M.), KYLE (M.). — Studies of the adrenal antigens and antibodies in Addison's disease.
J. Clin. Invest., 1963, **42**, 1653-1660.
33. BLIZZARD (B.M.), TOMASI (T.B.), CHRISTY (N.P.). — Auto-antibodies against thyroid and adrenal tissue in a patient with multiple primary endocrine deficiencies.
J. Clin. Endocr., 1963, **23**, 1179-1180.
34. BLOODWORTH (J.M.G.), KIRKENDALL (W.M.), CARR (T.L.). — Addison's disease associated with thyroid insufficiency and atrophy.
J. Clin. Endocr. Metab., 1954, **14**, 540-553.
35. BOENHEIM (F.), SCHWIMMER (D.), MCGAVACK (T.H.). — The combination of hyperthyroidism and pernicious anaemia.
Ann. Int. Med., 1945, **23**, 869-882.
36. BOORMAN (K.E.), DODD (B.E.) et LOUITIT (J.F.). — Haemolytic icterus (acholuria jaundice) congenital and acquired.
Lancet, 1946, **250**, 812-814.
37. BOUCHON (J.P.), BERTHAUX (P.), MOULIAS (R.), DEVILLECHABROLLE (A.). — L'association myxoedème-anémie de Biermer.
Rev. Franc. Gériat., 1966, **12**, 263-268.
38. BOYDEN (S.V.). — The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and subsequent hemagglutination by anti-protein sera.
J. Exp. Med., 1951, **93**, 107-120.
39. BUCHANAN (W.), CROOKS (J.), KOUTRAS (D.A.), MELROSE (A.G.), GOU-DIE (R.B.). — The association of auto-immune thyroiditis and cirrhosis of the liver.
Scot. Med. J., 1962, **7**, 22-26.
40. BUCHANAN (W.), KOUTRAS (O.A.), ALEXANDER (W.D.), CROOKS (J.). — Serum proteins in thyroid disease.
Brit. Med. J., 1962, **2**, 979-982.
41. CANNAT (A.), ARANA (R.), SELIGMANN (M.). — Intérêt clinique et modalités pratiques de la recherche d'anticorps anti-acide désoxyribonucléique (D.N.A.) natif et dénaturé.
Rev. Franç. Etudes Clin. biol., 1967, **12**, 1015-1020.
42. CHANARIN (I.), ARDEMAN (S.). — The significance of gastric antibodies. Conséquences of intrinsic factor antibodies.
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1966, **59**, 690-691.
43. CHANDLER (R.W.), BLIZZARD (R.M.), HUNG (W.), KYLE (M.). — Incidence of thyrocytotoxic factor and other anti-thyroid antibodies on the mothers of cretins.
New Eng. J. Med., 1962, **267**, 376-380.
44. CHARATON (F.B.). — Pernicious anaemia associated with thyroid dysfunction two cases.
St. Thomas's Hosp. Gaz., 1944, **42**, 94-95.
45. CHAUFFARD (M.A.), VINCENT (C.). — Hémoglobulinurie hémolytique avec ictère polycholique aigu.
Sem. Med., 1909, **29**, 601-604.
46. COLEMAN (S.L.), BECKER (B.), GANAAN (S.), ROSENBAUM (L.). — Fluorescent insulin staining of the diabetic eye.
Diabetes, 1962, **11**, 375-377.

47. CONSTANTINA (A.). — Thyroid changes in hepatic cirrhosis.
Arch. Sci. Med., 1950, **89**, 111-123.
48. COONS (A.H.). — Labelled antigens and antibodies.
Ann. Rev. Microbiol., 1954, **8**, 333-352.
49. COONS (A.H.). — Antibodies and antigens labelled with fluorescein.
Schweiz. Z. Allg. Path., 1959, **22**, 693-699.
50. COONS (A.H.), KAPLAN (M.H.). — Localization of antigen in tissue cells. II. Improvements in a method for the detection of antigen by means of fluorescent antibody.
J. Exp. Med., 1950, **91**, 1-13.
51. COONS (A.H.), LEDUC (E.), KAPLAN (M.H.). — Localization of antigen in tissue cells. IV. The fate of injected foreign proteins in the mouse.
J. Exp. Med., 1951, **93**, 173-188.
52. COUCHMANN (K.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Antinuclear factor.
Lancet, 1961, **1**, 669-670.
53. DEBRAY (Ch.), LODS (J.C.). — Les anticorps anti-pancréas, leur intérêt dans les pancréatites.
Path. Biol., 1963, **11**, 712-717.
54. DECOURT (J.), EYQUEM (A.), SAVOIE (J.), CALMETTE (C.). — Les phénomènes d'auto-immunisation en pathologie thyroïdienne.
Sem. Hôp., 1964, **44**, 1851-1866.
55. DEICHER (H.R.), HOLMAN (H.R.), KUNKEL (H.G.). — Anticytoplasmic factors in the sera of patients with systemic lupus erythematosus and certain other diseases.
Arthritis Rheum., 1960, **3**, 1-15.
- 55 bis. DELAUNAY (A.), PELETIER (M.), HENON (M.). — Sur la nature chimique des nucléo-agglutinines sériques.
C. Rend. Acad. Sci., 1957, **245**, 2568-2570.
56. DENKO (C.W.). — Antibodies in the sicca syndrom (Sjögren's syndrom).
Arth. Rheumat., 1965, **8**, 970-975.
57. DERRIEN (Y.), MICHEL (R.), PETERSEN (K.O.), ROCHE (J.). — Recherches sur la préparation et sur les propriétés de la thyroglubuline pure.
Biochim. Biophys. Acta, 1949, **3**, 436-441.
58. DIXON (F.J.). — The role of antigen antibody complexes in disease.
Harvey Lee, 1963, **187**, 503-506.
59. DONATH (J.), LANDSTEINER (K.). — Ueber paroxysmalen Hämoglobinurie.
Münch. Med. Wschr., 1904, **51**, 1590-1593.
60. DONATH (J.), LANDSTEINER (K.). — Ueber Kältehäoglobinurie.
Ergebn. Hygiene, 1925, **7**, 184-228.
61. DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Auto-antibodies in disease.
Ann. Rev. Med., 1962, **13**, 213-240.
62. DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Recent studies on thyroid and gastric auto-immunity.
X^e Congress Nazionale Soc. Ital. Endocrinologia, Pavia, 1963, n° **539**, p. 350.
63. DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Les relations entre l'anémie pernicieuse et la pathologie thyroïdienne à la lumière des études immunologiques. Actualités endocrinologiques (5^e série).
Ed. Expansion Scientifique Française, Paris, 1964, 121-126.
64. DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — An exaluation of gastric and thyroid auto-immunity in relation to hematologic disorders.
Seminars in Hematology, 1964, **1**, 313-339.
65. DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — Family studies on gastric auto-immunity.
Proceedings of the Royal of Medicine, 1966, **59**, 691-698.

66. DONIACH (D.), ROITT (I.M.), HUDSON (R.V.). — Thyroïdite d'auto-immunité associée aux affections hépatiques.
Rev. Médico. Chir. Mal. Foie, 1959, **34**, 287-298.
67. DONIACH (D.), ROITT (I.M.), TAYLOR (K.B.). — Auto-immune phenomena in pernicious anaemia: serological overlap with thyroiditis, thyrotoxicosis and systemic lupus erpthematosus.
Brit. Med. J., 1963, **2**, 1374-1379.
68. DONIACH (D.), ROITT (I.M.), TAYLOR (K.B.). — Auto-immunity in pernicious anaemia and thyroiditis a family study.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, **124**, 605-625.
69. DONIACH (D.), ROITT (I.M.), WALKER (J.G.), SHERLOCK (S.). — Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenetic cirrhosis and other liver diseases, and their clinical implications.
Clin. Exp. Imm., 1966, **1**, 237-262.
70. DONIACH (D.), WILSON (L.R.), ROITT (I.M.). — Auto-immune thyroiditis in children and adolescents.
Acta Pediatrics Scandinavia, 1965, **54**, 260-274.
71. DUCOS (J.), BROUSSY (J.). — Sur les anticorps tissulaires.
Toulouse Méd., 1957, **58**, 597-620.
72. DUHEILLE (J.). — Immunopathologie thyroïdienne.
France Med., 1964, **27**, 515-523.
73. DUHEILLE (J.), CUNY (G.). — Les maladies par auto-anticorps au cours du vieillissement.
A paraître dans les « progrès récents » en Gériatrie. Sous presse.
74. DUHEILLE (J.), CUNY (G.), HAAGEN (A.). — Etude par immunofluorescence des auto-anticorps antimuqueuse gastrique chez l'homme.
C.R. Soc. Biol., 1965, **160**, 362-366.
75. DUHEILLE (J.), HERBEUVAL (H.). — Détection par immunofluorescence, des sensibilisations mégacaryocytaires.
C.R. Soc. Biol., 1963, **157**, 150-154.
76. DUHEILLE (J.), HERBEUVAL (H.), BELLUT (F.), BADONNEL (Y.). — Mise en évidence, par immunofluorescence, des facteurs sériques anti-leucocytaires.
C.R. Soc. Biol., 1962, **156**, 2093-2099.
77. DUHEILLE (J.), HERBEUVAL (H.), FOUROT (M.). — Cytodiagnostic immunologique des plasmocytoses en leuco-concentration.
C.R. Soc. Biol., 1963, **157**, 591-594.
78. DUHEILLE (J.), LECLERC (J.), NICOLAS (J.P.), HARTEMANN (P.), WOLFF (R.). — Anticorps anti-facteur intrinsèque, anti-cellules pariétales gastriques et thyroïdiennes, dans un cancer de la thyroïde.
A paraître.
79. DUHEILLE (J.), NICOLAS (J.P.), CUILLEIRE (P.). — Corrélations immunologiques chez les sujets porteurs d'auto-anticorps multiples (anti-organes et anti-facteur intrinsèque).
C.R. Soc. Biol., 1967, **161**.
80. DUHEILLE (J.), WOLFF (R.), NICOLAS (J.P.). — Multiplicité et signification des auto-anticorps dans les anémies mégalo-blastiques.
Presse Méd., 1968, **76**, 1995-1998.
81. DUMONDE (D.C.). — Tissue specific antigens.
Adv. Immunology, 1966, **5**, 245-290.
82. FELTKAMP (T.E.V.), ROSSUM (A.L.). — Antibodies to salivary duct cells and other auto-antibodies, in patients with Sjögren's syndrome and other idiopathic autoimmune diseases.
Clin. Exp. Immunology, 1968, **3**, 1-16.

83. FISHER (J.M.), REES (L.), TAYLOR (K.B.). — Intrinsic factor antibodies in gastric juice of pernicious anaemia patients.
Lancet, 1966, **2**, 88-89.
84. FISHER (J.M.), TAYLOR (K.B.). — A comparison of auto-immune phenomena in pernicious anaemia and chronic atrophic gastritis.
N. Eng. J. Med., 1965, **272**, 499-503.
85. FLEISHER (M.S.). — Relationship of various anti-organ sera.
J. Immunol., 1922, **7**, 51.
86. FLEISHER (M.S.), ARNSTEIN (N.). — Specificity of anti-organ sera.
J. Immunol., 1921, **6**, 223-224.
87. FORBES (I.J.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.), SOLOMON (J.L.). — The thyroid cytotoxic auto-antibodies.
J. Clin. Invest., 1962, **41**, 996-1006.
88. FREEDMAN (P.), PETERS (J.H.), KARK (R.M.). — Localization of gamma globulin in the disea kidney.
Arch. Intern. Med. (Chicago), 1960, **105**, 524-535.
89. FULTHORPE (A.J.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.), COUCHMAN (K.). — A stable sheeps cell preparation for detecting thyroid globulin auto-antibodies and its clinical applications.
J. Clin. Path., 1961, **14**, 654-660.
90. GAJDUSEK (D.C.). — An « auto-immune » reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases. I. Serological investigations.
Arch. Int. Med., 1958, **101**, 9-29.
91. GARIDO PINSON (G.C.), TURRIER (M.D.), CROOKSTON (J.M.), SAMLOFF (I.M.), MILLER (L.L.), SEGAL (H.L.). — Studies of human intrinsic factor auto-antibodies.
Immunol., 1966, **97**, 897-912.
92. GLYNN (L.E.), HOLBOROW (E.J.). — Auto-immunity and disease.
Blackwell Edit., Oxford, 1965, p. 423.
93. GODAL (T.). — On the specificity of human thyroglobulin auto-antibodies.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1967, **69**, 205-213.
94. GOTTLIEB (C.), LAU (K.S.), WASSERMAN (L.E.), HERBERT (V.). — Rapid charcoal assay for intrinsic factor (I.F.) gastric juice unsaturated B12 binding capacity, antibody to I.F. and serum unsaturated B12 binding capacity.
Blood, 1965, **25**, 875-884.
95. GOUDIE (R.B.), ANDERSON (J.R.), GRAY (K.G.). — Complement fixing antithyroid antibodies in hospital patients with asymptomatic thyroid lesions.
J. Path. Bact., 1959, **77**, 389-400.
96. GOUDIE (R.B.), McDONALD (E.), ANDERSON (J.R.), GRAY (K.). — Immunological features of idiopathic Addison's disease: characterization of the adrenocortical antigens.
Clin. Exp. immunol., 1968, **3**, 119-131.
97. GRABAR (P.), MIESCHER (P.A.) Éditeurs. — Mechanism of cell and tissue damage produced by immune reactions.
2nd international Symposium on Immunopathology. 1961.
Schwabe et Cie, Basel, 1962, p. 414.
98. GULLBERG (R.). — Separation an immunologic characterization of hog intrinsic factor in comparison with human intrinsic factor.
Acta Med. Scand., 1966, **180**, 317-327.
99. GULLBERG (R.), KISTNER (S.), BOTTIGER (L.E.), ENALDSSON (N.). — Precipitating serum antibodies to intrinsic factor in pernicious anaemia.
Acta Med. Scand., 1966, **180**, 87-94.

100. HAAGEN (A.). — Recherche et signification des auto-anticorps anti-muqueuse gastrique chez les sujets âgés.
Thèse Méd., Nancy, 1966.
101. HALBERG (I.). — Thyrocytotoxic factor. Preliminary report.
Acta Med. Scand., 1965, **177**, 127-128.
102. HALL (R.), OWEN (S.G.), SMART (G.A.). — Evidence for a genetic predisposition to formation of thyroid auto-antibodies.
Lancet, 1960, **2**, 187-188.
103. HAMARD (M.), CANNAT (A.), SELIGMANN (M.). — La recherche d'anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence (étude de 1430 sérums).
Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1964, **9**, 716-728.
104. HARA (M.). — Clinical studies in thyroid auto-antibodies in the blood in thyroid diseases. II. Inter relation between I_{131} treatment of hyperthyroidism and thyroid auto-antibodies.
Folia Endocr. Jap., 1966, **42**, 1000-1007.
105. HARRISON (W.J.). — Thyroid gastric (parietal cell) and nuclear antibodies in ulcerative colitis.
Lancet, 1965, **1**, 1350-1352.
106. HASERICK (J.R.), LEWIS (L.A.). — Blood factor in acute disseminated lupus erythematosus. II. Introduction of specific antibodies against L.E. factor.
Blood, 1950, **5**, 718-722.
107. HENLE (W.), CHAMBERS (C.A.). — Serological specificity of heavy particles derived from normal organs.
Science, 1940, **92**, 313-314.
108. HERBEUVAL (Ch.). — Etude critique de la recherche des auto-anticorps par la technique de l'immunofluorescence. Application à l'immunopathologie thyroïdienne.
Thèse Méd., Nancy, 1964.
109. HERBEUVAL (R.). — Développement des caractères antigéniques au cours du vieillissement cellulaire.
Gérontologia, 1964, **9**, 230-238.
110. HERBEUVAL (R.), DUHEILLE (J.), CUNY (G.), HAAGEN (A.). — Anticorps anti-estomac et vieillissement.
Presse Médicale, 1967, **75**, 731-735.
111. HERBEUVAL (R.), DUHEILLE (J.), HERBEUVAL (C.), BELLUT (F.). — Etude par immunofluorescence des anticorps anti-thyroïdiens chez l'homme.
C.R. Soc. Biol., 1964, **158**, 141-145.
112. HERMANN (G.), GRABAR (P.). — Organantigene und Auto-Antikörperbildung.
Internist., 1965, **6**, 156-164.
113. HEULLY (B.). — Application de la technique d'immunofluorescence en pathologie hépatique.
Thèse Méd. Nancy, 1967.
114. HILL (O.W.). — Thyroglobulin antibodies in 1297 patients without thyroid disease.
Brit. Med. J., 1961, **2**, 1793-1796.
115. HIRAMOTO (R.), ENGLE (K.), PRESSMAN (D.). — Tetramethylrhodamine as immunohistochemical fluorescent label in the study of chronic thyroiditis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, **97**, 611-614.
116. HJORT (T.), PEDERSEN (G.T.). — Thyroid antibodies and « thyroglobulin » in the serum.
Lancet, 1962, **2**, 259-263.

117. HOGEBOOM (G.H.), SCHNEIDER (W.C.). — The cytoplasm. In the nucleic acids.
Ed. Chargraff et Davidson.
Academic Press, N.Y., 1952, **2**, 199-246.
118. HOLBOROW (E.J.). — Serum antinuclear factor and auto-immunity.
Proc. Roy. Soc. Med., 1960, **53**, 625-627.
119. HOLBOROW (E.J.), BROW (P.C.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.). — Cytoplasmic localization of complement fixing auto-antigen in human thyroid epithelium.
Brit. J. Exp. Path., 1959, **40**, 583-588.
120. HOLMAN (H.R.). — Partial purification and characterization of an extractable nuclear antigen which reacts with the sera.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, **124**, 800-806.
121. IRONSIDE (P.N.), DE BAER (W.G.), NAIRN (R.C.). — Smooth muscle antibody in lupoid hepatitis.
Lancet, 1966, **1**, 1210.
122. IRVINE (W.J.). — The cytotoxic factor in thyroid disease.
Scot. Med. J., 1960, **5**, 511-522.
123. IRVINE (W.J.). — An investigation of the pathogenesis of Hashimoto's disease by thyroid tissue culture.
J. Endocrinol., 1960, **20**, 83-90.
124. IRVINE (W.J.). — Studies on the cytotoxic factor in thyroid disease.
Brit. Med. J., 1962, **1**, 1444-1449.
125. IRVINE (W.J.). — Immune assay of gastric intrinsic factor and the titration of antibody to intrinsic factor.
Clin. Exp. Immunol., 1966, **1**, 99-117.
126. IRVINE (W.J.), DAVIES (S.J.). — Gastric antibodies in diabetes mellitus.
Lancet, 1963, **2**, 538-539.
127. IRVINE (W.J.), DAVIES (S.H.), DELAMORE (I.W.), WILLIAMS (A.W.). — Immunological relationship between pernicious anaemia and thyroid disease.
Brit. Med. J., 1962, **2**, 454-456.
128. IRVINE (W.J.), STEWART (A.G.), SCARTH (L.). — Addison's disease and Addisonian anaemia.
Lancet, 1967, **1**, 723-724.
129. JACOB (E.), SCHILLING (R.F.). — An in vivo test for the detection of serum antibody to intrinsic factor vitamin B12 complex.
J. Lab. Clin. Med., 1966, **67**, 510-520.
130. JEFFRIES (G.H.). — Parietal cell antibodies.
Annals of Internal Medicine, 1965, **63**, 717-719.
131. JEFFRIES (G.H.), HOSKINS (D.W.), SLEISINGER (M.H.). — Antibody to intrinsic factor in serum from patients with pernicious anaemia.
J. Clin. Invest., 1962, **41**, 1106-1115.
132. KABAT (E.A.), MAYER (M.N.). — Experimental Immunochemistry.
2nd Edit. *Springfield Thomas*, 1961, p. 905.
133. KENDALL (F.E.). — Studies on serum proteins. I. Identification of a single serum globulin by immunological means. Its distribution in the sera of normal individuals and of patients with cirrhosis of the liver and with chronic glomerulonephritis.
J. Clin. Invest., 1937, **16**, 921-931.
134. KITE (J.H.), ROSE (N.R.), KANG (K.), WITEBSKY (E.). — Cytotoxicity of human thyroid auto-antibodies.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, **124**, 626-643.
135. KORNSTAD (L.). — Diagnosis of organ specific auto-antibodies in disease of the thyroid gland.
Nord Med., 1962, **67**, 735-737.

136. KUCER (A.). — Auto-immune thyroiditis and hepatitis in a patient with gastric ulcer.
Med. J. Austr., 1961, **48**, 325-326.
137. LANDING (B.H.), CLARK (D.), WEST (R.D.), ESSENBORN (V.M.). — Detection of antithyroid antibodies.
J. Clin. Endocr., 1958, **18**, 792-793.
138. LANDSTEINER (K.), VAN DER SCHEER (J.). — Specificity of agglutinins and precipitin.
J. Exp. Med., 1924, **40**, 91-107.
139. LANGE (K.), TRESER (G.), SAGEL (I.), TY (A.), WASSERMAN (E.). — Routine immunohistology in renal diseases.
Ann. Int. Med., 1966, **64**, 1, 25-40.
140. LEITHOLD (S.L.), DAVID (D.), BEST (W.R.). — Hypothyroidism with anaemia demonstrating abnormal vitamin B12 absorption.
Amer. J. Med., 1958, **24**, 535-548.
141. LESSOF (M.H.). — Auto-immune disease and related disorders.
Guy. Hosp. Rep., 1962, **111**, 276-288.
142. LIMBOSCH (J.). — Thyroïdite fibreuse avec altérations hépatiques et rénales concomitantes. Mise en évidence des anticorps anti-thyroïdiens dans le sérum.
Ann. Endocr., 1959, **20**, 500-505.
143. LOUIT (J.F.), MOLLISON (P.L.). — Haemolytic icterus (acholurie jaundice) congenital and acquired.
J. Path. Bact., 1946, **58**, 711-728.
144. LUXTON (R.W.). — Paget's disease of bone associated with Hashimoto's struma lymphomatosa. A clue to the pathogenesis of Paget's disease.
Lancet, 1957, **1**, 441-443.
145. LUXTON (R.W.). — Discussion on Hashimoto's disease.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, **50**, 943-946.
146. LUXTON (R.W.), COOKE (R.T.). — Hashimoto's struma lymphomatosa. Diagnostic value and significance of serum flocculation reactions.
Lancet, 1956, **2**, 105-109.
147. MAC CONKEY (B.), CALLAGHAN (P.). — Thyroiditis and cirrhosis of the liver.
Lancet, 1960, **1**, 939-941.
148. MacKAY (I.R.). — Primary biliary cirrhosis showing a high titer of auto-antibodies: report of a case.
N. Eng. J. Med., 1958, **258**, 185-188.
149. MacKAY (I.R.). — Primary biliary cirrhosis. A case with systemic lesions and circulating anti-tissue antibody.
Lancet, 1960, **2**, 521-523.
150. MacKAY (I.R.). — The problem of persisting destructive diseases of the liver.
Gastroenterology, 1961, **40**, 617-626.
151. MacKAY (I.R.). — Autoimmune serological studies in chronic gastritis and pernicious anaemia.
Gut, 1964, **5**, 23-26.
152. MacKAY (I.R.), GAJDUSEK (C.D.). — An « autoimmune » reaction against human tissue antigens in certain acute chronic diseases. II. Clinical correlations.
Arch. Int. Med., 1958, **101**, 30-46.
153. MacKAY (I.R.), PERRY (B.). — Autoimmunity in human thyroid disease.
Aust. Ann. Med., 1960, **9**, 84-92.
154. MacKAY (I.R.), TAFT (L.I.), COLWING (D.C.). — Lupoid hepatitis.
Lancet, 1956, **271**, 1323-1326.
155. MacKAY (I.R.), WEIDEN (S.), HASKER (J.). — Auto-immune hepatitis.
Ann. New. Acad. Sci., 1965, **124**, 767-780.

156. MacKAY (I.R.), WOOD (I.J.). — Autoimmunity in liver disease.
In « Progress in liver disease » POPPERVAND (J.), SCHAFFNER (F.),
1961, **55**, p. 39.
157. MacKAY (I.R.), WOOD (I.J.). — The course and treatment of lupoid
hepatitis.
Gastroenterology, 1963, **45**, 4-13.
158. MAC NICOL (P.G.). — Thyrotoxicosis associated with pernicious anaemia.
Aber. J. Med., 1961, **241**, 336-342.
159. MacPHEE (I.W.). — Primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1956, **2**, 109-113.
160. MAISEL (H.). — The specificity of lens antigens.
Fed. Proc., 1962, **21**, 14.
161. MALMGREEN (R.A.). — Influence of antigenic factors with production of
anti-tissues cytotoxic sera.
J. Nat. Cancer Inst., 1959, **20**, 417-429.
162. MANCINI (G.), CARBONOR (A.O.), HEREMANS (J.F.). — Immunochemical
quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry, 1965, **2**, 235-254.
163. MARDSON (J.L.), MOORE (J.M.). — Thyroid auto-antibodies in pernicious
anaemia.
Brit. Med. J., 1962, **2**, 1352-1355.
164. MARDSON (J.L.), MOORE (J.M.). — Auto-immunity in pernicious anaemia
and iron-deficiency anaemia. A complement fixation test using human
gastric mucosa.
Lancet, 1962, **2**, 1240-1243.
165. MARSHALL (J.D.), EVELAND (W.C.), SMITH (C.W.). — Superiority of
fluorescein isothiocyanate (Riggs) for fluorescent antibody technique with
a modification of its application.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, **98**, 898.
166. McKENZIE (J.M.). — Delayed thyroid response to serum from thyro-
toxic patients.
Endocrinology, 1958, **62**, 865-868.
167. McKENZIE (J.M.). — The thyroid activator of hyperthyroidism.
Trans. Ass. Amer. Phys., 1959, **72**, 122-130.
168. McKENZIE (J.M.). — Further evidence for a thyroid activator in hyper-
thyroidism.
J. Clin. Endocrinol., 1960, **20**, 380-388.
169. McKENZIE (J.M.), WILLIAMSON (A.). — Experience with the bio-assay of
the long acting thyroid stimulator.
J. Clin. Endocr., 1966, **26**, 518-526.
170. MEAD (R.K.). — Autoimmune Addison's disease.
New Engl. J. Med., 1962, **266**, 583-586.
171. MERRIL (J.P.), HANAU (C.). — A new technique for the study of cyto-
toxic antibody in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1962, **99**, 596-601.
172. MESCHER (P.), VORLAENDER (K.O.). — Immunopathologie clinique et ex-
périmentale.
Ed. Franç. s.l.d. P. GRABAR, A. EYQUEM.
Trad. de A. POZNICK, Flammarion, 1959, p. 56.
173. MILGROM (F.), TUGGAC (Z.M.), WITEBSKY (E.). — Organ specific anti-
gens of liver, testicle and pituitary.
J. Immunol., 1965, **94**, 157-163.
174. MILGROM (F.), WITEBSKY (E.). — Autoantibodies and autoimmune di-
seases.
J.A.M.A., 1962, **181**, 706.

175. MOLLER (E.), MOLLER (G.). — Quantitative studies on the sensitivity of normal and neoplastic mouse cells to the cytotoxic action of isoantibodies.
J. Exp. Med., 1962, **115**, 527-553.
176. MONTET (Y.). — Application de la technique d'immunofluorescence en dermatologie.
Thèse Méd., Nancy, 1966.
177. MOORE (J.M.), NEILSON (J.M.). — Antibodies to gastric mucosa and thyroid in diabetes mellitus.
Lancet, 1963, **2**, 645-647.
178. NERUP (J.), SOBOG (M.), HALBERG (P.), BROCHNER-MORTENSEN (K.). — Organ specific antibodies in Addison's disease.
Acta Med. Scand. Suppl., 1966, **445**, 383-388.
179. NICOLAS (J.P.). — Recherches sur le facteur intrinsèque du suc gastrique (étude de 232 cas).
Nancy, Imp. G. THOMAS, p. 133.
Thèse Méd., Nancy, 1965.
180. OUCHTERLONY (O.). — Antigen antibody reactions in gels.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1953, **32**, 231-240.
181. OUDIN (J.). — Méthode d'analyse immunochimique par précipitation spécifique en milieu gélosé.
C.R. Acad. Sci., 1946, **222**, 115.
182. OUDIN (J.). — L'analyse immunochimique qualitative; méthode par diffusion des antigènes au sein de l'immun-sérum précipitant gélosé.
Ann. Inst. Pasteur, 1948, **75**, 30.
183. PANERAI (A.). — Recent acquisitions on the relations between pernicious anaemia and thyroid diseases.
Rass. Neurol. Veg., 1964, **18**, 556-564.
184. PETITIER (H.). — Contribution à l'étude de l'auto-immunité cardiaque.
Thèse Méd., Nancy, 1966.
185. PULVERTAFT (R.J.V.), DAVIES (J.R.), WEISS (L.), WILKINSON (J.H.). — Studies on tissue cultures of human pathological thyroids.
J. Path. Bact., 1959, **77**, 19-32.
186. PULVERTAFT (R.J.V.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.). — The cytotoxic factor in Hashimoto's disease and its incidence in other thyroid diseases.
Brit. J. Exp. Path., 1961, **42**, 496-503.
187. PULVERTAFT (R.J.V.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.), HUDSON (R.V.). — Cytotoxic effects of Hashimoto serum on human thyroid cells in tissue culture.
Lancet, 1959, **2**, 214-216.
188. RIGGS (J.L.), SEIWALD (R.J.), BURCKHALTER (J.H.), DOWNS (C.M.), METCALF (T.G.). — Isothiocyanate compounds as fluorescent labeling agent for immune serums.
Amer. J. Path., 1958, **34**, 1081-1097.
189. ROCHE (J.), MICHEL (O.), DELFOUR (G.H.), MICHEL (R.). — Sur la thyroglobuline humaine marquée par l'iode radioactif à l'état normal et dans la maladie de Basedow.
Ann. Endocr., 1952, **13**, 1-18.
190. ROITT (I.M.). — Thyroid auto-immunity.
Brit. Med. Bull., 1960, **16**, 152-158.
191. ROITT (I.M.), DONIACH (D.). — Human autoimmune thyroiditis serological studies.
Lancet, 1958, **2**, 1027-1033.
192. ROITT (I.M.), DONIACH (D.), CAMPBELL (P.N.), HUDSON (R.V.). — Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre).
Lancet, 1956, **2**, 820-821.

193. ROITT (I.M.), DONIACH (D.), SHAPLAND (C.). — Autoimmunity in pernicious anaemia and atrophic gastritis.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, **124**, 644-656.
194. ROITT (I.M.), DONIACH (D.), WILSON (E.G.), COUCHMANN (K.G.). — Biochemical studies of thyroid auto-antigens.
Bull. Sté de Chimie Biologique, 1960, **42**, 1165-1170.
195. ROITT (I.M.), LING (N.R.), DONIACH (I.M.), COUCHMANN (K.G.). — The cytoplasmic auto-antigen of the human thyroid. Immunological and biochemical characteristics,
Immunology, 1964, **7**, 375-393.
196. ROUGET (J.C.L.). — Contribution à l'étude des applications de l'immuno-fluorescence en immunopathologie.
Thèse Méd., Paris, n° 419.
196. SANCHEZ RUIZ (M.). — « Auto antibodies as a possible cause of various thyroid disease and certain hepatopathies ». *Actualidad. Méd.*, 1961, **37**, 389-406.
198. SARGENT (A.V.), MYERS (J.), ROSE (B.), RICHTER (N.I.). — Organ and species specificity of rat hepatocellular antigens.
Immunology, 1966, **10**, 199-210.
199. SAVOIE (J.C.). — Activateur thyroïdien à action prolongée (L.A.T.S.) et mécanisme des hyperthyroïdies.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol., 1967, **12**, 941-945.
200. SCHILLER (K.F.R.), SPARY (G.M.), WANGEL (A.G.), WRIGHT (R.). — Hyperthyroidisme et anémie pernicieuse avec référence spéciale aux auto-anticorps anti-estomac et anti-facteur intrinsèque.
Current Topics in Thyroid Research Proc. of the 5th internal Thyroid conference, Academic Press. New York and London, 1965, 796-806.
201. SCHMITT (J.), PETIT (J.), DUC (M.), DESCHAMPS (J.P.). — Hyperthyroïdie et maladie de Biermer. A propos d'un cas avec auto-anticorps anti-thyroïde et anti-estomac.
Annales Médicales de Nancy, 1967, **6**, 840-852.
202. SCHWARTZ (M.). — Antibody to intrinsic factor.
The Scand. J. of Lab. and Clin. Invest., 1967, **19**, 19-27.
203. SCLARE (G.), NICOL (A.), TAYLOR (G.). — Hepatic cirrhosis and the thyroid.
Lancet, 1961, **1**, 922.
204. SHARSTONE (P.), JAMES (D.G.). — Pernicious anaemia and thyrotoxicosis in a family.
Lancet, 1965, **1**, 246-248.
205. SHERLOCK (S.). — Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice).
Gastroenterology, 1959, **37**, 574-586.
206. SINGER (W.), SAHAY (B.M.). — Myasthenia gravis, Hashimoto's thyroiditis and pernicious anaemia.
Brit. Med. J., 1966, **5492**, 904.
207. SMITH (D.W.E.), ROBBINS (J.), RALL (J.E.). — Iodine containing sub-cellular particles in thyroid tissue.
Endocrinology, 1961, **69**, 510-526.
208. SMITHIES (O.). — Antibody variability.
Science, 1967, **757**, 267-273.
209. STUART (A.E.), ALLAN (W.S.A.). — The significance of basement membrane changes in thyroid disease.
Lancet, 1959, **2**, 1204-1206.
210. TAYLOR (K.B.). — Inhibition of intrinsic factor by pernicious anaemia sera.
Lancet, 1959, **2**, 106-108.

211. TAYLOR (K.B.), MORTON (J.A.). — An antibody to Castle's intrinsic factor.
Lancet, 1958, **1**, 29-30.
212. TAYLOR (K.B.), MORTON (J.A.). — An antibody to Castle's intrinsic factor.
J. Path. Bact., 1959, **77**, 117-122.
213. TAYLOR (K.B.), ROITT (I.M.), DONIACH (D.), COUCHMANN (K.G.), SHAPLAND (Ch.). — Auto-immune phenomena in pernicious anaemia: gastric antibodies.
Brit. Med. J., 1962, **2**, 1347-1352.
214. TE VELDE (K.), ABELS (J.), ANDERS (G.), ARENDS (A.), HOEDEMAEKER (Ph.J.), NIEWEG (H.O.). — A family study of pernicious anaemia by an immunologic method.
J. Lab. Clin. Med., 1964, **64**, 177-187.
215. TRESER (G.), SAGEL (J.), LANGE (K.). — Specificity of immunofluorescence in experimental and human renal diseases.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1964, **117**, 842-844.
216. TROTTER (W.R.), BELYAVIN (G.), WADDAMS (A.). — Precipitating and complement fixing antibodies in Hashimoto's disease.
Proc. Roy. Soc. Med., 1957, **50**, 961-962.
217. TUDHOPE (G.R.), WILSON (G.M.). — Deficiency of vitamin B12 in hypothyroidism.
Lancet, 1962, **1**, 703-706.
218. UNGAR (B.), STOCKS (A.F.), MARTIN (F.I.R.), WHITTINGHAM (S.), MacKAY (I.R.). — Intrinsic factor antibody in diabetes mellitus.
Lancet, 1967, **1**, 77-78.
219. VOGT (P.K.). — Die Immunologie der Leber Mikrosomen.
Z. Natur., 1960, **15**, 221.
220. VOISIN (G.A.). — Autosensibilisation et maladie entretenue.
Sup. Paris Méd., 1951, **2**, 43-51.
221. VOISIN (G.). — Les auto-anticorps cytotoxiques. Etude critique, clinique et expérimentale.
30^e Congrès Franç. Med., Alger, 1955, **2**, 225-264.
222. WALKER (J.G.), DONIACH (D.), ROITT (I.M.), SHERLOCK (S.). — Serological tests in diagnostic of primary biliary cirrhosis.
Lancet, 1965, **1**, 827-831.
223. WHITTINGHAM (S.), IRWIN (J.), MacKAY (I.R.), SMALLEY (M.). — Smooth muscle anto-antibody in « auto-immune » hepatitis.
Gastroenterology, 1966, **51**, 499-505.
224. WHITTINGHAM (S.), MacKAY (I.R.), IRWIN (J.). — Autoimmune hepatitis. Immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle and renal glomerular cells.
Lancet, 1966, **1**, 1333-1335.
225. WIEDERMANN (G.), MIESCHER (P.A.). — Cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1965, **124**, 807-815.
226. WILLIAMS (M.J.), SCOTT (G.B.), BECK (J.S.), BLAIR (D.W.). — Anti-gastric antibodies in hyperthyroidism: their relationship to impaired acid secretion.
Brit. Med. J., 1966, **5484**, 388-391.
227. WITEBSKY (E.). — The question of self recognition by the host and problems of auto-antibodies and their specificity.
Cancer Res., 1961, **21**, 216.
228. WITEBSKY (E.), MILGROM (F.). — Immunological studies in adrenal glands. II. Immunization with adrenals of the some species.
Immunology, 1962, **5**, 67-78.

229. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.). — Studies on organs specificity. IV. Production of rabbit thyroid: antibodies in rabbit.
J. Immunol., 1956, **76**, 408-416.
230. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.). — Studies on organs specificity. VII. Production of antibodies to rabbit thyroid by injection of foreign thyroid extracts.
J. Immunol., 1959, **83**, 41-48.
231. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.); PAINE G.R.), EGAN (R.W.). — Thyroid specific antibodies.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1957, **69**, 669-677.
232. WITEBSKY (E.), ROSE (N.R.), TERPLAN (K.), PAINE (J.R.), EGAN (R.W.). — Chronic thyroiditis and autoimmunisation.
J.A.M.A., 1957, **164**, 1439-1447.
233. WOLFF (R.), NABET (P.). — Méthode immunologique de dosage du facteur intrinsèque. Comparaison avec le test de Schilling.
Bull. Soc. Chim. Biol. Paris, 1964, **46**, 225-226.
234. WOLFF (R.), NABET (P.), BERTHEAU (M.F.). — Etude de l'activité en facteur intrinsèque du suc gastrique en pathologie. Son importance pour le diagnostic de l'anémie de Biermer.
Presse Med., 1965, **38**, 2143-2147.
235. WOLFF (R.), NICOLAS (J.P.). — Contribution à l'étude du dosage du facteur intrinsèque par la méthode au charbon.
I. Etude de la capacité de combinaison du suc gastrique avec la vitamine B12.
C.R. Soc. Biol., 1966, **160**, 2461-2465.
236. WOLFF (R.), NICOLAS (J.P.). — Contribution à l'étude du dosage du facteur intrinsèque par la méthode au charbon.
II. Action d'un immun sérum humain et application au dosage.
C.R. Soc. Biol., 1967, **161**, 414-418.
237. WOLFF (R.), RAUBER (G.), NABET (P.), ROYER (P.). — Recherches sur le facteur intrinsèque du suc gastrique dans la gastrite atrophique et l'achlorhydrie.
Arch. Mal. Appar. Dig., 1962, **51**, 598-605.
238. WRIGHT (R.), SALEM (S.M.), SCHILLER (K.F.), WANGEL (A.G.). — Auto-antibodies and histology of gastric mucosa.
Gut., 1966, **7**, 102.
-

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	3
PLURIGÉNICITÉ D'UN MÊME ORGANE	5
I — <i>Glande thyroïde</i>	6
A — Colloïde	6
B — Cytoplasme	6
II — <i>Estomac</i>	7
III — <i>Surrénale</i>	7
IV — <i>Facteur anti-nucléaire</i>	8
AUTO-IMMUNISATION MULTIPLE	11
TRAVAUX PERSONNELS	13
I — <i>Provenance des sérums étudiés</i>	13
II — <i>Etude systématique des sérums</i>	14
A — Anticorps anti-thyroïdiens	14
B — Anticorps anti-muqueuse gastrique	15
C — Anticorps anti-surrénale, foie, pancréas, rein	15
III — <i>Les absorptions différentielles</i>	15
A — Neutralisation des anticorps anti-thyroglobuline	16
B — Neutralisation des anticorps anti-cytoplasme thyroïdien	16
C — Etude des sérums absorbés	18

RÉSULTATS	19
I — <i>Résultats globaux des recherches d'anticorps anti-organes</i> ..	19
A — Sérums passés sur un seul organe	19
a) Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps anti-thyroïdiens	19
b) Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps anti-muqueuse gastrique	19
c) Sérums sur lesquels nous avons recherché la présence d'anticorps anti-nucléaires	20
B — Sérums testés vis-à-vis de deux organes	20
C — Sérums passés successivement sur trois organes	20
II — <i>Nature des anticorps présents dans les sérums utilisés</i>	22
III — <i>Résultats des absorptions par la thyroglobuline</i>	28
A — Effets de l'absorption par la thyroglobuline sur les anticorps anti-colloïde thyroïdienne	28
B — Effets de l'absorption par la thyroglobuline sur les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien	28
C — Effets sur les anticorps anti-estomac	30
IV — <i>Résultats des absorptions par la fraction microsomiale thyroïdienne</i>	31
A — Effets sur les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien ...	31
B — Effets sur les anticorps anti-colloïde thyroïdienne	32
C — Effets sur les anticorps anti-estomac	32
SIGNIFICATION PATHOLOGIQUE DES AUTO-ANTICORPS MULTIPLES	43
I — <i>Anémies de Biermer confirmées</i>	43
II — <i>Affections thyroïdiennes</i>	44
III — <i>Autres affections</i>	44
DISCUSSION	47
I — <i>Réactions non immunologiques et artéfacts</i>	47
II — <i>Antigénicité croisée</i>	48
III — <i>Auto-anticorps multiples</i>	49
IV — <i>Combinaisons variées des modalités précédentes</i>	49
CONCLUSION	51

TECHNIQUES	53
TECHNIQUE D'ABSORPTION DES SÉRUMS SUR LA FRACTION MICROSO-	
MIALE THYROIDIENNE	53
I — <i>Préparation des microsomes</i>	53
II — <i>Absorption des sérums par la fraction microsomiale</i>	54
TECHNIQUE D'ABSORPTION DES SÉRUMS PAR LA THYROGLOBULINE ..	54
I — <i>Préparation de la thyroglobuline humaine</i>	54
II — <i>Absorption des sérums sur la thyroglobuline humaine</i>	55
BIBLIOGRAPHIE	57

Vu:

Nancy, le 27 mai 1968.

Le Président de Thèse,

Signé: Pr. HERBEUVAL.

Autorisé à soutenir
et à imprimer la Thèse.

Nancy, le 6 juin 1968.

Le Doyen,

Signé: Pr. A. BEAU.

Imprimerie Georges Thomas - Nancy - Dépôt légal III-1969 - N° 795

